

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra tenofoviro dizoproksilio fosfato (atitinkančio 245 mg tenofoviro dizoproksilio (*Tenofovirum disoproxilum*)).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas: kiekvienoje tabletėje yra 214,5 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Pailgos formos, šviesiai mėlynos spalvos plėvele dengtos tabletės, maždaug 17,2 x 8,2 mm skersmens.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### ŽIV-1 infekcija

Tenofovir disoproxil Zentiva skirtas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems gydyti, jį derinant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

Suaugusiems tenofoviro dizoproksilio teigiamas poveikis ŽIV-1 infekcijai nustatytas remiantis vieno tyrimo duomenimis su dar negydytais pacientais, įskaitant pacientus, kurių organizme yra didelis viruso kiekis (> 100000 kopijų/ml), ir tyrimais, kurių metu tenofoviro dizoproksilis buvo papildomai skirtas prie pastovaus bazinio gydymo (dažniausiai trimis vaistiniais preparatais) jau gavusiems antiretrovirusinį gydymą pacientams, kuriems anksti nustatytas virusologinis gydymo neefektyvumas (< 10 000 kopijų/ml, daugumos pacientų < 5 000 kopijų/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva taip pat skirtas ŽIV-1 infekuotiems paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, kuriems nustatytas atsparumas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinis poveikis, dėl ko negalima skirti pirmos eilės vaistinių preparatų, gydyti.

Renkantis gydymą Tenofovir disoproxil Zentiva, antiretrovirusinį gydymą gavusiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, reikėtų remtis individualiu viruso atsparumo vaistiniam preparatui tyrimu ir (arba) konkreitiems pacientams taikytu gydymu.

#### Hepatito B infekcija

Tenofovir disoproxil Zentiva skirtas gydyti lėtiniu hepatitu B sergančius suaugusiuosius, kuriems yra:

- kompensuota kepenų liga, įrodyta aktyvi viruso replikacija, nuolatos padidėjęs serumo alanino aminotransferazės (ALT) kiekis ir histologiškai įrodytas aktyvus uždegimas ir (arba) fibrozė (žr. 5.1 skyrių);
- įrodytas lamivudinui rezistentiškas hepatito B virusas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius);
- dekompensuota kepenų liga (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Tenofovir disoproxil Zentiva skirtas gydyti lėtiniu hepatitu B sergančius paauglius nuo 12 iki < 18 metų, kuriems yra:

- kompensuota kepenų liga ir įrodyta aktyvi imuninė liga, t. y., aktyvi viruso replikacija, nuolat padidėjęs serumo ALT kiekis ir histologiškai įrodytas aktyvus uždegimas ir (arba) fibrozė (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

#### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius ŽIV infekcija ir (arba) lėtiniu hepatitu B.

##### Dozavimas

###### *Suaugusiesiems*

ŽIV ar lėtinio hepatito B gydymui rekomenduojama Tenofovir disoproxil Zentiva dozė yra 245 mg (1 tabletė), išgeriama vieną kartą per parą su maistu.

###### Lėtinis hepatitas B

Optimali gydymo trukmė nežinoma. Gydymą gali reikėti nutraukti šiais atvejais:

- Ciroze nesergantiems HBeAg teigiamiems pacientams gydymą reikia skirti ne mažiau kaip 6-12 mėnesius po HBe serokonversijos (HBeAg išnykimo ir HBV DNR išnykimo su anti-HBe aptikimu) patvirtinimo arba iki HBs serokonversijos, arba iki veiksmingumo išnykimo (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT ir HBV DNR lygį serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis.
- Ciroze nesergantiems HBeAg neigiamiems pacientams gydymą reikia skirti bent iki HBs serokonversijos arba kol nustatomas veiksmingumo nebuvimas. Taikant ilgalaikį, ilgesnį nei 2 metai gydymą, rekomenduojama reguliariai įvertinti, ar tolesnis pasirinkto gydymo taikymas išlieka tinkamas pacientui.

###### *Vaikų populiacija*

###### ŽIV-1

Paaugliams nuo 12 iki < 18 metų ir sveriantiems  $\geq 35$  kg, rekomenduojama Tenofovir disoproxil Zentiva dozė yra 245 mg (viena tabletė), išgeriama vieną kartą per parą su maistu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų gydyti vartojamos mažesnės tenofoviro (Tenofovir disoproxil Zentiva veikliosios medžiagos) dozės. Tenofovir disoproxil Zentiva tiekiamas tik 245 mg plėvele dengtomis tabletėmis, todėl jis netinka gydyti vaikams nuo 2 iki < 12 metų. Būtina patikrinti, ar netiekiamos kitokios tinkamos formos.

Tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems vaikams iki 2 metų neištirti. Duomenų nėra.

###### Lėtinis hepatitas B

Paaugliams nuo 12 iki < 18 metų ir sveriantiems  $\geq 35$  kg rekomenduojama Tenofovir disoproxil Zentiva dozė yra 245 mg (viena tabletė), vartojama per burną vieną kartą per parą su maistu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Šiuo metu optimali gydymo trukmė nežinoma.

Tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas lėtiniu hepatitu B sergantiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų arba sveriantiems < 35 kg neištirti. Duomenų nėra.

###### *Praleista dozė*

Jeigu pacientas praleido Tenofovir disoproxil Zentiva dozę ir praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą Tenofovir disoproxil Zentiva dozę jis turi suvartoti su maistu kiek

galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido Tenofovir disoproxil Zentiva dozę ir praėjo daugiau kaip 12 valandų bei netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimo pacientas vėmė, jis turi suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimo, dar vienos dozės vartoti nereikia.

#### *Ypatingos pacientų grupės*

##### Senyviems pacientams

Nėra jokių duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti rekomenduojamas dozes vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams (žr. 4.4 skyrių).

##### Inkstų funkcijos sutrikimas

Tenofovirus yra šalinamas pro inkstus, todėl jo poveikis padidėja, jeigu inkstų funkcija sutrikusi.

##### Suaugusieji

Nėra pakankamai duomenų, kad tenofoviro dizoproksilis yra saugus ir veiksmingas suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), o pacientams, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), ilgalaikių saugumo duomenų nėra. Todėl suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tenofoviro dizoproksilio galima paskirti tik tuo atveju, jei gydymo galima naudoti viršija galimą riziką.

##### *Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.)*

Riboti klinikinių tyrimų duomenys pagrindžia, kad pacientams su lengvu inkstų funkcijos sutrikimu, 245 mg tenofoviro dizoproksilis skiriamas vieną kartą per parą.

##### *Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min.)*

Jeigu mažesnės dozės skirti neįmanoma, galima ilginti intervalus tarp 245 mg plėvele dengtų tablečių vartojimo.

Remiantis vienkartinės dozės farmakokinetinių duomenų modeliavimu ŽIV neužkrėstiems ir HBV neinfekuotiems asmenims su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, įskaitant galutinės stadijos inkstų ligą, kuriai gydyti reikalingos hemodializės, rekomenduojama kas 48 valandas skirti 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozę (bet tai nėra patvirtinta klinikiniais tyrimais). Todėl tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

##### *Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) ir hemodializuojami pacientai*

Vartojant šį vaistinį preparatą, dozės tinkamai koreguoti negalima, kadangi nėra kitokio stiprumo tablečių, todėl šios grupės pacientų gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama. Jeigu alternatyvus gydymas neįmanomas, galima ilginti intervalus tarp dozių vartojimo, kaip nurodyta toliau:

*Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas:* 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozę galima skirti kas 72-96 valandas (du kartus per savaitę).

*Hemodializuojami pacientai:* 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozę galima skirti kas 7 dienas, po užbaigtos hemodializės procedūrų sesijos\*.

Šie dozavimo intervalo koregavimai nėra patvirtinti klinikiniais tyrimais. Modeliavimas rodo, kad ilgesnis dozavimo intervalas nėra optimalus ir gali padidinti toksinį poveikį bei sąlygoti netinkamą atsaką. Todėl reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

\* Paprastai vaistinis preparatas skiriamas vieną kartą per savaitę po trijų hemodializių per savaitę, kurių kiekviena trunka vidutiniškai 4 valandas, arba po 12 valandų bendrojo hemodializės laiko.

Jokių dozavimo rekomendacijų nehemodializuojamiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 10 ml/min., negalima pateikti.

#### Vaikų populiacija

Vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofoviro dizoproksilio nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Jei lėtiniu hepatitu B sergančių pacientų, infekuotų ar neinfekuotų ŽIV, gydymas Tenofovir disoproxil Zentiva nutraukiamas, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl hepatito paūmėjimo (žr. 4.4 skyrių).

#### Vartojimo metodas

Tenofovir disoproxil Zentiva tabletės reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu.

Išimtinėmis aplinkybėmis, kai pacientui yra sunku nuryti, Tenofovir disoproxil Zentiva gali būti vartojamas tablete įštirpinus mažiausiai 100 ml vandens, apelsinų sulčių arba vynuogių sulčių.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Bendra informacija

Prieš pradėdamas gydymą tenofoviro dizoproksiliu, visiems HBV infekuotiems pacientams turi būti pasiūlyta atlikti ŽIV antikūnų testą (žr. toliau *ŽIV-1 ir hepatito B viruso koinfekcija*).

#### *ŽIV-1*

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

#### *Lėtinis hepatitas B*

Pacientus reikia informuoti, kad gydant tenofoviro dizoproksiliu, jie nėra garantuotai apsaugoti nuo rizikos perduoti HBV kitiems asmenims lytiniu būdu arba per kraują. Reikia ir toliau naudotis tinkamomis apsaugos priemonėmis.

#### Kitų vaistinių preparatų vartojimas

- Tenofovir disoproxil Zentiva negalima skirti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido.
- Tenofovir disoproxil Zentiva taip pat negalima paskirti kartu su adefoviro dipivoksiliu.
- Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas. Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija, tai gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini. Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozę kasdien, buvo stebimas reikšmingas CD4 ląstelių kiekio sumažėjimas, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl ko didėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino kiekis. Skiriant iki 250 mg sumažintą didanozino dozę kartu su tenofoviro dizoproksiliu keliuose bandytuose ŽIV-1 infekcijos gydymo deriniuose, buvo dažnai stebimas virusologinis neefektyvumas.

### Gydymas trimis nukleozidais ir (arba) nukleotidais

Gauta pranešimų apie dažnus virusologinio gydymo neveiksmingumo ir atsparumo atsiradimo ankstyvoje stadijoje atvejus, ŽIV infekuotus pacientus gydant tenofoviro dizoproksiliu vieną kartą per parą kartu su lamivudinu ir abakaviru, taip pat kartu su lamivudinu ir didanozinu.

### Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiųjų populiacijoje

#### *Poveikis inkstams*

Tenofoviras daugiausia šalinamas pro inkstus. Inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas, padidėjęs kreatinino kiekis, hipofosfatemija ir proksimalinė tubulopatija (įskaitant Fanconi sindromą) buvo paminėti klinikinėje praktikoje vartojant tenofoviro dizoproksilį (žr. 4.8 skyrių).

#### *Inkstų funkcijos stebėjimas*

Prieš pradėdant gydymą tenofoviro dizoproksiliu, rekomenduojama visiems pacientams apskaičiuoti kreatinino klirensą bei pacientams, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, tirti inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) po dviejų-keturių gydymo savaičių, po trijų gydymo mėnesių ir paskui kas tris-šešis mėnesius. Pacientams su inkstų funkcijos sutrikimo rizika reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

#### *Inkstų funkcijos gydymas*

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) arba kreatinino klirensas sumažėja < 50 ml/min. bet kuriam suaugusiam pacientui, gaunančiam tenofoviro dizoproksilio, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinė tubulopatija). Jeigu suaugusio paciento kreatinino klirensas sumažėja < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą tenofoviro dizoproksiliu. Nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

#### *Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika*

Reikia vengti skirti tenofoviro dizoproksilio su nefrotoksinais vaistiniais preparatais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti (pvz.: aminoglikozidais, amfotericinu B, foskarnetu, gancikloviru, pentamidinu, vankomicinu, cidofoviru ar interleukinu-2). Jeigu tenofoviro dizoproksilio yra būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia tikrinti kas savaitę.

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo (NVPNU) pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jeigu tenofoviro dizoproksilis skiriamas kartu su NVPNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika nustatyta pacientams, vartojantiems tenofoviro dizoproksilio kartu su ritonaviru arba kobicistatu sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Šiems pacientams reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, tenofoviro dizoproksilio vartojimą kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi reikia atidžiai įvertinti.

Tenofoviro dizoproksilio poveikis nebuvo kliniškai tirtas pacientams, gydomiems vaistiniais preparatais, kurie yra išskiriami inkstuose tuo pačiu keliu, dalyvaujant pernešimo baltymams – žmogaus organinių anijonų pernešėjams 1 ir 3 (*human organic anion transporter, hOAT*) arba daugumai vaistinių preparatų atspariam proteinui 4 (*multidrug resistant protein 4, MRP 4*) (pvz., žinomas nefrotoksinis vaistinis preparatas cidofoviras). Šie pernešimo inkstuose baltymai gali būti atsakingi už sekreciją kanalėliuose ir iš dalies už tenofoviro ir cidofoviro šalinimą pro inkstus. Todėl skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu, šių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstuose tuo pačiu keliu, dalyvaujant pernešimo baltymams – hOAT 1 ir 3 arba MRP 4, farmakokinetika gali kisti. Nerekomenduojama šių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstuose tuo pačiu keliu, skirti kartu, nebent tai yra būtina. Tokiu atveju inkstų funkciją reikia tikrinti kas savaitę (žr. 4.5 skyrių).

### *Inkštų funkcijos sutrikimas*

Su suaugusiais pacientais, kuriems yra inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 80 ml/min.), tenofoviro dizoprosilio saugumas inkstams tirtas labai nedaug.

### *Suaugę pacientai, su < 50 ml/min kreatinino klirensu, įskaitant hemodializuojamus pacientus*

Nėra pakankamai duomenų, kad tenofoviro dizoprosilis yra saugus ir veiksmingas pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi. Todėl tenofoviro dizoprosilio galima vartoti tik tuo atveju, jei gydymo galima naudoti viršija galimą riziką. Pacientams su sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) ir pacientams, kuriems reikalinga hemodializė, skirti tenofoviro dizoprosilio nerekomenduojama. Jei kito gydymo nėra, turi būti suderintas dozavimo intervalas ir reikia atidžiai stebėti inkštų funkciją (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### *Poveikis kaulams*

144 savaičių trukmės kontroliuoto klinikinio tyrimo su antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais dar negydytais ŽIV-1 infekuotais suaugusiais pacientais metu, kur buvo lyginamas tenofoviro dizoprosilio ir stavudino, vartojamų kartu su lamivudinu ir efavirenzu, poveikis, abiejose gydymo grupėse buvo nustatytas nedidelis šlaunikaulio ir stuburo kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas. Stuburo KMT sumažėjimas ir kaulų biologinių žymenų kiekio pokyčiai, palyginti su pradiniais, buvo žymiai didesni tenofoviro dizoprosiliu gydytoje grupėje 144 savaitę. Šlaunikaulio KMT sumažėjimas buvo žymiai didesnis šioje grupėje iki 96 savaitės. Tačiau per 144 gydymo savaites nenustatyta didesnės lūžių rizikos ar kliniškai reikšmingų kaulų pokyčių.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoprosiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Osteoporoze sergantiems pacientams, kuriems yra didelė lūžių rizika, reikia apsvarstyti galimybę taikyti kitą gydymą.

Kaulų pokyčiai (dėl kurių retais atvejais gali įvykti lūžiai) gali būti siejami su proksimaline inkštų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu įtariami arba nustatyti kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

### *Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijoje*

Ilgalaikis poveikis kaulams ir toksinis poveikis inkstams nėra visiškai ištirtas. Toksinio poveikio inkstams grįžtamumas taip pat nėra visiškai nustatytas. Todėl rekomenduojama daugiapusiškai kiekvienu individualiu atveju atitinkamai pasverti gydymo naudą ir riziką santykiu, skirti tinkamą stebėjimą gydymo metu (taip pat gydymo nutraukimą) ir svarstyti papildomo gydymo būtinybę.

### *Poveikis inkstams*

Inkštų nepageidaujamos reakcijos, rodančios proksimalinę inkštų tubulopatiją, nustatytos ŽIV 1 infekuotiems pacientams vaikams nuo 2 iki < 12 metų klinikinio tyrimo GS-US-104-0352 metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

### *Inkštų funkcijos stebėjimas*

Inkštų funkciją (kreatinino klirensą ir serumo fosfatų kiekį) prieš gydymą reikia įvertinti, o gydymo metu – stebėti kaip suaugusiesiems (žr. anksčiau).

### *Inkštų funkcijos gydymas*

Jeigu nustatytas serumo fosfatų kiekis yra < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) bet kuriam pacientui vaikui ar paaugliui, gaunančiam tenofoviro dizoprosilio, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai ištirti inkštų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinę tubulopatiją). Jeigu įtariami arba nustatyti inkštų funkcijos pokyčiai, reikia kreiptis į nefrologą patarimo, kad būtų apsvarstyta būtinybė sustabdyti gydymą tenofoviro dizoprosiliu.

Nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą tenofoviro dizoprosiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkštų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

*Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika*  
Taikomos tokios pat rekomendacijos kaip suaugusiesiems (žr. anksčiau).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofoviro dizoproksilio nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių). Pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, gydymo tenofoviro dizoproksiliu pradėti negalima; pacientams vaikams ir paaugliams, kuriems inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškė gydymo tenofoviro dizoproksiliu metu, gydymą reikia nutraukti.

#### *Poveikis kaulams*

Tenofovir disoproxil Zentiva gali sukelti KMT sumažėjimą. Su tenofoviro dizoproksilio vartojimu susijusių KMT pokyčių poveikis ilgalaikiai kaulų būklei ir lūžių rizikai ateityje šiuo metu nėra žinomas (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientams vaikams ar paaugliams nustatyti arba įtariami kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą patarimo.

#### Kepenų ligos

Duomenų apie saugumą ir veiksmingumą pacientams, kuriems persodintos kepenys, yra labai mažai.

Duomenų apie tenofoviro dizoproksilio saugumą ir veiksmingumą HBV infekuotiems pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, kuri pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją vertinama > 9 balų, yra labai mažai. Šie pacientai gali turėti didesnę sunkių kepenų ar inkstų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką. Dėl to šiai pacientų populiacijai turi būti atidžiai stebimi hepatobiliariniai ir inkstų rodikliai.

#### *Hepatito paūmėjimas*

*Paūmėjimas gydymo metu.* Spontaniniai lėtinio hepatito B paūmėjimai yra santykinai dažni, juos charakterizuoja trumpalaikis serumo ALT padaugėjimas. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali padaugėti serumo ALT (žr. 4.8 skyrių). Pacientams su kompensuota kepenų liga serumo ALT padaugėjimas paprastai nėra lydymas nei padidėjusios serumo bilirubino koncentracijos, nei kepenų funkcijos nepakankamumo. Ciroze sergantiems pacientams gali būti didesnė kepenų funkcijos nepakankamumo rizika dėl hepatito paūmėjimo, todėl gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti.

*Paūmėjimas po gydymo nutraukimo.* Pastebėta, kad hepatitas ūmiai gali pablogėti pacientams, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B. Po gydymo pasireiškę ligos pablogėjimai dažniausiai susiję su HBV DNR padaugėjimu, ir dauguma jų išnyksta savaime. Vis dėlto pasitaikė sunkių ir net mirtinų paūmėjimų. Bent 6 mėnesius po hepatito B gydymo nutraukimo pasikartojančiais intervalais reikia stebėti kepenų funkciją atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Esant poreikiui, hepatito B gydymas gali būti atnaujinamas. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų funkcijos nepakankamumą.

Kepenų funkcijos paūmėjimai būna ypač sunkūs, o pacientams, kuriems yra dekompenzuota kepenų liga, kartais jie gali būti mirtini.

*Koinfekcija su hepatito C ar D virusais.* Duomenų apie tenofoviro veiksmingumą hepatito C ar D virusais infekuotiems pacientams nėra.

*Koinfekcija su ŽIV-1 ir hepatito B virusu.* Dėl ŽIV rezistentiškumo išsivystymo rizikos, ŽIV ir kartu HBV infekuotiems pacientams tenofoviro dizoproksilio turi būti skiriamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) dažniau pasitaiko kepenų funkcijos pokyčių. Jų būklę reikia stebėti laikantis įprastinės tvarkos. Jeigu kepenų



liga tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti apie gydymo sustabdymą arba nutraukimą. Tačiau reikia pažymėti, kad gydymo tenofoviru metu ALT padaugėjimas gali reikšti, jog HBV kiekis mažėja (žr. anksčiau *Hepatito paūmėjimas*).

#### Vartojimas kartu su tam tikromis antivirusinėmis medžiagomis nuo hepatito C viruso

Nustatyta, kad vartojant tenofovirą dizoproksilį kartu su ledipasviru / sofosbuviru, sofosbuviru / velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru padidėja tenofovirą koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofovirą dizoproksilis ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas).

Tenofovirą dizoproksilį saugumas kartu vartojant ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą ir farmakokinetiką stiprinančią medžiagą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su ledipasviru / sofosbuviru, sofosbuviru / velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru vartojimu kartu su tenofovirą dizoproksiliumi, skiriamu kartu su sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi (pvz., atazanaviru arba darunaviru), ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą kartu su tenofovirą dizoproksiliumi ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofovirą dizoproksiliumi.

#### Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

#### Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudiną, didanoziną ir zidovudiną. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir (arba) po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

#### Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kurių imuninė sistema labai nusilpusi, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba liekamuosius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klinikines būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

#### Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atveju

aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

#### Senyviems pacientams

Tenofoviro dizoproksilio vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams tenofoviro dizoproksilio poveikis tirtas nebuvo. Senyviems pacientams dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl tenofoviro dizoproksiliu juos reikia gydyti atsargiai.

#### Laktozė

Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Remiantis *in vitro* eksperimentų rezultatais ir žinomu tenofoviro šalinimo būdu, su CYP450 veikimu susijusios tenofoviro ir kitų vaistinių preparatų sąveikos galimybė yra maža.

#### Kartu vartoti nerekomenduojama

Tenofovir disoproxil Zentiva negalima skirti su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido.

Tenofovir disoproxil Zentiva taip pat negalima skirti kartu su adefoviuro dipivoksiliu.

#### *Didanozinas*

Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

#### *Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus*

Kadangi tenofoviras pirmiausiai šalinamas per inkstus, todėl tenofoviro dizoproksilio vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos, dalyvaujant pernešimo baltymams hOAT 1, hOAT 3 ar MRP 4, konkuruojančiais vaistiniais preparatais (pvz., cidofoviru), gali padidinti tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Reikia vengti skirti tenofoviro dizoproksilį kartu su nefrotoksiniiais vaistiniais preparatais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie (bet ne visi) tokių vaistinių preparatų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama atidžiai stebėti, kai kartu su tenofoviro dizoproksiliu skiriamas takrolimuzas, nes takrolimuzas gali pažeisti inkstus.

#### Kita sąveika

Tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų sąveika pateikta toliau esančioje 1 lentelėje (naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jeigu pokyčio nebuvo - „↔“, du kartus per parą „*b.i.d.*“, ir vieną kartą per parą - „*q.d.*“).

**1 lentelė. Tenofoviro dizoproksilio sąveika su kitais vaistiniais preparatais**

<b>Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)</b>	<b>Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis</b>	<b>Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu</b>
<b>ANTIINFECINIAI</b>		
<b>Antiretrovirusiniai</b>		
<b>Proteazių inhibitoriai</b>		
Atazanaviras/Ritonaviras (300 q.d./ 100 q.d./ 245 q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras/Ritonaviras (400 b.i.d./ 100 b.i.d./ 245 q.d.)	Lopinaviras/ritonaviras: Reikšmingų lopinaviro/ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras/Ritonaviras (300/100 b.i.d./245 q.d.)	Darunaviras: Reikšmingų darunaviro/ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
<b>NATI</b>		
Didanozinas	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija, tai gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką. Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini. Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozę kasdien, buvo stebimas reikšmingas CD4 ląstelių kiekio sumažėjimas, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl ko didėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino kiekis. Skiriant iki 250 mg sumažintą didanozino dozę kartu su tenofoviro dizoproksiliu, buvo dažnai stebimas virusologinis neefektyvumas keliuose išbandytuose ŽIV 1 infekcijos gydymo deriniuose.	Nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino (žr. 4.4 skyrių).
Adefoviro dipivoksilis	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofoviro dizoproksilio negalima skirti kartu su adefoviro dipivoksiliu (žr. 4.4 skyrių).
Entekaviras	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp tenofoviro dizoproksilio ir entekaviro nebuvo.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoprosilium
<b>Antivirusinės medžiagos nuo hepatito C viruso</b>		
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviro dizoprosilis (200 mg / 245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Atazanaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoprosilio, ledipasviro / sofosbuviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoprosilium susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoprosilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas.</p> <p>Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro disoproksilis (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviras:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirinas:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras:  AUC: ↑ 40 %  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>



Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviras (50 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviras:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasviras:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegraviras:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras:  AUC: ↑ 65%  C<sub>max</sub>: ↑ 61%  C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↓28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + lopinaviras / ritonaviras (800 mg / 200 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↓ 29% C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir lopinaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + raltegraviras (400 mg b.i.d) + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegraviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Kartu vartojant sofosbuvirą / velpatasvirą ir efavirenzą, tikėtinas velpatasviro koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. Gydomo sofosbuviru / velpatasviru nerekomenduojama derinti su gydymo režimais, kurių metu vartojama efavirenzos.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
Sofosbuviras / Velpatasviras / Voksilapreviras (400 mg mg/100 mg mg/100 mg mg+100 mg mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunaviras (800 mg mg q.d.) + Ritonaviras (100 mg mg q.d.) + Emtricitabinas / Tenofoviro disoproksilis (200 mg mg/245 mg mg q.d.)	<p>Sofosbuviras:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↓ 30%            C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-3310072:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasviras:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilapreviras:            AUC: ↑ 143%            C<sub>max</sub>: ↑ 72%            C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunaviras:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonaviras:            AUC: ↑ 45%            C<sub>max</sub>: ↑ 60%            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras:            AUC: ↑ 39%            C<sub>max</sub>: ↑ 48%            C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Tokių derinių reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>



Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksiliu
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Efavirenzas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabinas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Dozės koreguoti nereikia.

<sup>1</sup> Duomenys gauti vaistinio preparato skiriant vienu metu su ledipasviru / sofosbuviru. Vartojant ne vienu metu (su 12 val. pertrauka), gauti panašūs rezultatai.

<sup>2</sup> Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

<sup>3</sup> Tyrimas, atliktas su papildomu 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta voksilapreviro ekspozicija numatyta HCV infekuotuose pacientuose.

#### Kitų vaistinių preparatų tyrimai

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp tenofoviro dizoproksilio ir kartu vartojamų emtricitabino, lamivudino, indinaviro, efavirenzos, nelfinaviro, sakvinaviro (sustiprinto ritonaviro), metadono, ribavirino, rifampicino, takrolimuzo ar hormoninių kontraceptikų norgestimato/etinilestradiolio nebuvo.

Tenofoviro dizoproksilį reikia vartoti kartu su maistu, kadangi maistas didina jo biologinį pasisavinimą (žr. 5.2 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Didelis kiekis duomenų (daugiau nei 1000 nėštumų baigtis), nerodo su tenofoviro dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jei būtina, galima apsvarstyti tenofoviro dizoproksilio vartojimą nėštumo metu.

### Žindymas

Nustatyta, kad tenofoviras išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra pakankamai duomenų apie tenofoviro poveikį naujagimiams ar kūdikiams. Todėl Tenofovir disoproxil Zentiva neturi būti vartojamas žindymo metu.

Paprastai, kad būtų išvengta ŽIV ir HBV perdavimo kūdikiui, ŽIV ir HBV infekuotoms moterims rekomenduojama nemaitinti kūdikių krūtimi.

## Vaisingumas

Nėra pakankamai klinikinių duomenų apie tenofoviro dizoproksilio poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais tenofoviro dizoproksilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

### **4.7 Poveikis gebėjimui virusuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui virusuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau pacientus reikia informuoti, kad gydant tenofoviro dizoproksiliu buvo stebėti galvos svaigimo atvejai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

*ŽIV-1 ir hepatitas B.* Gauta pranešimų apie retus inkstų funkcijos sutrikimo, inkstų nepakankamumo ir nedažnus proksimalinės inkstų tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejus, kartais sąlygojančius kaulų pokyčius (retais atvejais sukeliančius lūžius), pacientams, vartojantiems tenofoviro dizoproksilį. Tenofovir disoproxil Zentiva vartojantiems pacientams rekomenduojama stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

*ŽIV-1.* Maždaug vienam trečdaliui pacientų po tenofoviro dizoproksilio vartojimo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos. Šios reakcijos – dažniausiai lengvi arba vidutinio sunkumo virškinimo trakto sutrikimai. Maždaug 1 % tenofoviro dizoproksiliu gydytų suaugusių pacientų nutraukė gydymą dėl virškinimo trakto sutrikimų.

Nerekomenduojama kartu skirti Tenofovir disoproxil Zentiva ir didanozino, nes tai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini (žr. 4.4 skyrių).

*Hepatitas B.* Maždaug vienam ketvirtadaliui pacientų po tenofoviro dizoproksilio vartojimo gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, kurios daugiausia yra lengvos. HBV infekuotų pacientų klinikiniuose tyrimuose dažniausia nepageidaujama reakcija į tenofoviro dizoproksilį buvo pykinimas (5,4 %).

Pastebėta, kad hepatitas ūmiai gali pablogėti gydomiems pacientams, lygiai kaip ir tiems, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Tenofoviro dizoproksilio nepageidaujamų reakcijų vertinimas remiasi klinikinių tyrimų metu ir po pateikimo į rinką gautais saugumo duomenimis. Visos nepageidaujamos reakcijos pateikiamos 2 lentelėje.

*ŽIV-1 klinikiniai tyrimai.* Nepageidaujamų reakcijų vertinimas ŽIV-1 klinikinių tyrimų duomenimis remiasi dviejų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 653 anksčiau gydyti pacientai, dabar 24 savaites gydyti tenofoviro dizoproksiliu (n = 443) arba placebo (n = 210) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, taip pat dvigubai koduoto lyginamojo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 600 anksčiau negydytų pacientų, rezultatais; atliekant pastarąjį tyrimą pacientai 144 savaites buvo gydyti tenofoviro dizoproksiliu po 245 mg (n = 299) arba stavudinu (n = 301) kartu su lamivudinu ir efavirenzū.

*Hepatito B klinikiniai tyrimai.* Nepageidaujamų reakcijų vertinimas HBV klinikinių tyrimų duomenimis pirmiausiai remiasi dviejų dvigubai koduotų lyginamųjų kontroliuojamų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 641 suaugę pacientai sirgę lėtiniu hepatitu B ir kompensuota kepenų liga. Šiems pacientams 48 savaites kasdien buvo skiriama po 245 mg tenofoviro dizoproksilio (n = 426) arba po 10 mg adefoviro dipivoksilio (n = 215). Nepertraukiamo 384 savaičių gydymo metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko tenofoviro dizoproksilio saugumo profilį. Po pradinio maždaug - 4,9 ml/min (pagal Kokrofto ir Golto (*Cockcroft-Gault*) lygtį) arba -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (pagal mitybos modifikavimo sergant inkstų liga (angl. *modification of diet in renal disease*, MDRD) lygtį) inkstų funkcijos susilpnėjimo, pasireiškiančio po pirmųjų 4 gydymo savaičių, metinio silpnėjimo greitis,

palyginti su pradine inkstų funkcijos verte, nustatytas tenofoviro dizoproksiliu gydytiems pacientams, buvo -1,41 ml/min per metus (pagal Kokrofto ir Golto lygtį) ir -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> per metus (pagal MDRD lygtį).

*Pacientai, sergantys dekompenzuota kepenų liga.* Tenofoviro dizoproksilio saugumo profilis pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, buvo vertinamas dvigubai koduoto aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu (GS-US-174-0108), kuriame suaugę pacientai 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 45) arba emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu (n = 45), arba entekaviru (n = 22).

Tenofoviro dizoproksilio gydymo grupėje per 48 savaites 7 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių; 9 % pacientams patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas  $\geq 0,5$  mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume  $< 2$  mg/dl; statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tenofoviro vartojusių grupių ir entekaviro grupės nebuvo. Po 168 savaičių 16 % (7 iš 45) tiriamųjų tenofoviro dizoproksilio grupėje, 4 % (2 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje bei 14 % (3 iš 22) entekaviro grupėje pasireiškė netoleravimas. Trylikai procentų (6 iš 45) tiriamųjų tenofoviro dizoproksilio grupėje, 13 % (6 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje bei 9 % (2 iš 22) entekaviro grupėje patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas  $\geq 0,5$  mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume  $< 2$  mg/dl.

168 savaitę šioje pacientų, sergančių dekompenzuota kepenų liga, populiacijoje mirtingumo dažnis buvo 13 % (6 iš 45) tenofoviro dizoproksilio grupėje, 11 % (5 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje bei 14 % (3 iš 22) entekaviro grupėje. Hepatoceliulinės karcinomos dažnis buvo 18 % (8 iš 45) tenofoviro dizoproksilio grupėje, 7 % (3 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje bei 9 % (2 iš 22) entekaviro grupėje.

Asmenims, kurių pradinis CPT balas yra didelis, buvo didesnė rimtų nepageidaujamų reiškinių išsivystymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

*Pacientai, sergantys lamivudinui rezistentišku lėtiniu hepatitu B.* Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto tyrimo (GS-US-174-0121), kuriame 280 lamivudinui rezistentiškų pacientų 240 savaičių buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 141) arba emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu (n = 139), metu naujų tenofoviro dizoproksilio sukiamų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu bent jau galima įtarti, išvardytos toliau pagal organų sistemas ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ) arba retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ).

**2 lentelė. Su tenofoviro dizoproksilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautais duomenimis**

Dažnis	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažni:	hipofosfatemija <sup>1</sup>
Nedažni:	hipokalemija <sup>1</sup>
Reti:	laktatacidozė
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni:	svaigulys
Dažni:	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni:	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažni:	pilvo skausmas, pilvo tempimas, dujų kaupimasis žarnyne
Nedažni:	pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažni:	padidėjęs transaminazių kiekis

<b>Dažnis</b>	<b>Tenofoviro dizoproksilis</b>
Reti:	kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni:	bėrimas
Reti:	angioneurozinė edema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni:	rabdomiolizė <sup>1</sup> , raumenų silpnumas <sup>1</sup>
Reti:	osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelianti lūžius) <sup>1, 2</sup> , miopatija <sup>1</sup>
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažni:	padidėjęs kreatinino kiekis, proksimalinė inkstų tubulopatija (įskaitant Fanconi sindromą)
Reti:	ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, ūmi inkstų kanalėlių nekrozė, nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) <sup>2</sup> , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažni:	asteniija
Dažni:	nuovargis

<sup>1</sup> Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad, reakcija nėra susijusi su tenofoviro dizoproksilio vartojimu.

<sup>2</sup> Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po vaistinio preparato pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų arba tenofoviro dizoproksilio išplėtos informacijos rinkimo programos metu. Dažnio kategorija buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių tenofoviro dizoproksilio atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėtos informacijos rinkimo programos metu, skaičiumi (n = 7319).

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *ŽIV-1 ir hepatitas B*

##### Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi Tenofovir disoproksil Zentiva gali pakenkti inkstams, rekomenduojama stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 4.8 *Saugumo duomenų santrauka* skyrius). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensas sumažėjimas visiškai nepaėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinių vaistinių preparatų), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

##### *ŽIV-1*

##### Sąveika su didanozinu

Nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, nes 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija, o tai gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujimų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini.

##### Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

##### Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kurių imuninė sistema labai nusilpusi, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba liekamasias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios

laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

#### Kaulų nekrozė

Pastebėti kaulų nekrozės atvejai, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

#### Hepatitis B

##### Hepatitis B paūmėjimai gydymo metu

Tyrimuose, kuriuose tirti nukleozidiniai vaistiniai preparatai negydyti pacientai, gydymo metu, 2,6 % tenofoviro dizoproksiliu gydytiems pacientams ALT reikšmė tapo > 10 kartų didesnė už VNR (viršutinę normos ribą) ir > 2 kartus didesnė už pradinį kiekį. ALT pakilimo laiko mediana nuo gydymo pradžios buvo 8 savaitės, o gydymui baigiantis ALT sumažėdavo. ALT pakilimas dauguma atvejų siejosi su mažėjančiu virusų kiekiu  $\geq 2\log_{10}$  kopijomis/ml, kuris įvyko prieš ALT pakilimą arba tuo pačiu metu. Gydymo metu rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

##### Hepatitis B paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo

HBV infekuotiems pacientams hepatitis B paūmėjimo klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai atsirado nutraukus HBV gydymą (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

##### ŽIV-1

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas yra paremtas dviem atsitiktinių imčių tyrimais (tyrimais GS-US-104-0321 ir GS-US-104-0352), kurių metu buvo tirti 184 ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai ir paaugliai (nuo 2 iki < 18 metų amžiaus) 48 savaites gydyti tenofoviro dizoproksiliu (n = 93) arba placebo/aktyvaus lyginamojo preparato (n = 91) deriniu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Tenofoviro dizoproksiliu gydytiems pacientams vaikams ir paaugliams nustatytos tokios pat nepageidaujamos reakcijos kaip ir suaugusiųjų tenofoviro dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyrių *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje* ir 5.1 skyrių).

Pacientams vaikams ir paaugliams nustatytas KMT sumažėjimas. Tiriant ŽIV-1 infekuotus paauglius, tiriamųjų, vartojusių tenofoviro dizoproksilio, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, vartojusių placebo. Tiriant ŽIV-1 infekuotus vaikus, tiriamųjų, kurie perėjo prie tenofoviro dizoproksilio vartojimo, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, kurie toliau vartojo stavudino arba zidovudino preparatus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 4 iš 89 tenofoviro dizoproksilio vartojusių pacientų vaikų (tenofoviro dizoproksilio vartojimo mediana – 312 savaitė) pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamų reakcijų, rodančių proksimalinę inkstų tubulopatiją. Septyniems pacientams apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Dviems iš jų kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotas GFG, kuris nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą padidėjo.

#### Lėtinis hepatitis B

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas yra paremtas vienu atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimas GS-US-174-0115), kurio metu buvo tirti 106 lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus) 72 savaites gydyti tenofoviro dizoproksiliu 245 mg (n = 52) arba placebo (n = 54). Tenofoviro dizoproksiliu gydytiems pacientams paaugliams nustatytos tokios pat nepageidaujamos reakcijos, kokios buvo nustatytos tenofoviro dizoproksilio vartojimo suaugusiesiems klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje* ir 5.1 skyrių).

HBV infekuotiems paaugliams nustatytas KMT sumažėjimas. Tiriamųjų, vartojusių tenofoviro dizoproksilio, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, vartojusių placebo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

## Kitos ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Tenofoviro dizoproksilio poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams tirtas nebuvo. Senyviems pacientams dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl tenofoviro dizoproksiliu juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

### *Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Kadangi tenofoviro dizoproksilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Tenofovir disoproxil Zentiva gydomiems suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofoviro dizoproksilio nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

### Gydymas

Tenofoviras gali būti pašalinamas hemodializės būdu; vidutinis tenofoviro klirensas atliekant hemodializę yra 134 ml/min. Nėra žinoma, ar tenofoviras gali būti pašalintas peritoninės dializės būdu.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai; nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF07

### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Tenofoviro dizoproksilio fosfatas yra vaistinio preparato pirmtako tenofoviro dizoproksilio fosfato druska. Tenofoviras dizoproksilis yra absorbuojamas ir paverčiamas veikliąja medžiaga tenofoviru, kuris yra nukleozido monofosfato (nukleotido) analogas. Po to tenofoviras, dalyvaujant ląstelių fermentams, yra paverčiamas veikliuoju metabolitu – tenofoviro difosfatu, kuris yra grandinės pabaiga (angl. *obligate chain terminator*). Tenofoviro difosfato intraląstelinis skilimo pusperiodis trunka 10 valandų aktyvintose ir 50 valandų neaktyvintose periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL). Dėl tiesioginio prisijungimo konkurencijos su natūraliais deoksiribonukleotidais tenofoviro difosfatas slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę ir HBV polimerazę ir po įsiterpimo į DNR nutrūksta viruso DNR grandinė. Tenofoviro difosfatas silpnai slopina ląstelių  $\alpha$ ,  $\beta$  ir  $\gamma$  polimerazes. Tyrimų *in vitro* duomenimis, esant koncentracijai iki 300  $\mu\text{mol/l}$  tenofoviras taip pat neturi jokio poveikio mitochondrijų DNR sintezei ar pieno rūgšties gamybai.

### *Duomenys apie ŽIV*

*Antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV in vitro.* Tenofoviro koncentracija, reikalinga laukinio tipo laboratorines ŽIV-1 III B padermes slopinti 50 % (EK50) limfoidinėse ląstelėse yra 1-6  $\mu\text{mol/l}$ , o pirmines ŽIV-1 B potipio kultūras slopinti periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse – 1,1  $\mu\text{mol/l}$ . Tenofoviras taip pat veikia ŽIV-1 potipius A, C, D, E, F, G, O bei ŽIVBaL pirminiuose monocituose ir (arba) makrofaguose.

Tenofoviras *in vitro* veikia ŽIV-2 (EK50 MT-4 ląstelėse yra 4,9 μmol/l).

*Atsparumas.* *In vitro* ir kai kuriems pacientams buvo atlikta ŽIV-1 padermių su atvirkštinės transkriptazės K65R mutacija ir sumažėjusiu jautrumu tenofovirui selekcija (žr. *Klinikinis veiksmingumas ir saugumas*). Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti pacientams, jau anksčiau gydytiems antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ir turintiems padermių su K65R mutacija (žr. 4.4 skyrių). Be to, tenofoviras selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą tenofovirui.

Klinikiniai tyrimai su jau gydytais pacientais parodė, kad 245 mg tenofoviro dizoproksilis turi anti-ŽIV poveikį prieš ŽIV-1 padermes, kurios yra atsparios nukleozidų inhibitoriams. Rezultatai parodė, kad pacientų, kurių ŽIV turėjo 3 ar daugiau su timidino analogais susijusių mutacijų (TAM), įskaitant arba M41L, arba L210W atvirkštinės transkriptazės mutaciją, atsakas į gydymą 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze buvo mažesnis.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoproksilio veiksmingumas buvo nustatytas 48 savaičių trukmės jau gydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų tyrimu ir 144 savaičių trukmės anksčiau negydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų tyrimu.

Atliekant GS-99-907 tyrimą 550 anksčiau gydytų suaugusių pacientų buvo 24 savaites gydyti placebo arba tenofoviro dizoproksiliu po 245 mg. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 427 ląstelės/mm<sup>3</sup>, vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 3,4 log<sub>10</sub> kopijų/ml (78 % pacientų virusų kiekis buvo < 5 000 kopijų/ml), o vidutinė prieš tai taikyto ŽIV gydymo trukmė buvo 5,4 metų. Pradinė 253 pacientų ŽIV kultūrų genotipinė analizė parodė, kad 94 % pacientų organizme yra ŽIV-1 mutacijų, susijusių su atsparumu nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams, 58 % – mutacijų, susijusių su atsparumu proteazių inhibitoriams, ir 48 % – mutacijų, susijusių su atsparumu nenukleozidiniam atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams.

24-ąją savaitę laiko nulemtas vidutinis log<sub>10</sub> plazmos ŽIV-1 RNR pokytis nuo pradinio (DAVG24) buvo -0,03 log<sub>10</sub> kopijų/ml ir -0,61 log<sub>10</sub> kopijų/ml atitinkamai gavusiems placebo ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (p < 0,0001). Vertinant pagal CD4 ląstelių skaičių nustatytas statistiškai reikšmingas tenofoviro dizoproksilio 245 mg teigiamas poveikis: laiko nulemtas vidutinis CD4 kiekio pokytis 24-ąją savaitę (DAVG24), lyginant su pradiniu, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo +13 ląstelių/mm<sup>3</sup>, o placebo grupėje -11 ląstelių/mm<sup>3</sup> (p = 0,0008). Antivirusinis atsakas į tenofoviro dizoproksilį išliko 48 savaites (DAVG48 buvo -0,57 log<sub>10</sub> kopijų/ml, pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR buvo mažiau nei 400 ar 50 kopijų/ml, dalis buvo atitinkamai 41 % ir 18 %). Aštuoniems (2 %) tenofoviro dizoproksiliu 245 mg gydytiems pacientams per pirmąsias 48 savaites išsivystė K65R mutacija.

144 savaičių dvigubai koduoto GS-99-903 tyrimo aktyviai kontroliuojamos fazės metu buvo tiriamas tenofoviro dizoproksilio 245 mg veiksmingumas ir saugumas, lyginant su stavudinu, kai jie vartojami kartu su lamivudinu ir efavirenzu ŽIV-1 infekuotiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytiems suaugusiems pacientams. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 279 ląstelių/mm<sup>3</sup>, vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis – 4,91 log<sub>10</sub> kopijų/ml; 19 % pacientų turėjo simptominę ŽIV-1 infekciją ir 18 % sirgo AIDS. Pacientai buvo paskirstyti pagal pradinį ŽIV-1 RNR ir CD4 kiekį. 43 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100000 kopijų/ml ir 39 % pacientų CD4 ląstelių kiekis buvo < 200 ląstelių/ml.

Pagal ketinimo gydyti analizę (dėl duomenų stokos ir antiretrovirusinio gydymo (ARG) keitimo gydymas buvo laikomas neefektyviu), pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR kiekis 48 savaičių gydymo eigoje buvo < 400 kopijų/ml ir 50 kopijų/ml, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo atitinkamai 80 % ir 76 %, o stavudino grupėje – 84 % ir 80 %. 144 gydymo savaitę pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml ir 50 kopijų/ml, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo atitinkamai 71 % ir 68 %, o stavudino grupėje – 64 % ir 63 %.

Vidutinis ŽIV-1 RNR ir CD4 kiekio pokytis 48 savaitės gydyme, lyginant su pradiniu, buvo toks pat abiejose gydymo grupėse: -3,09 ir -3,09 log<sub>10</sub> kopijų/ml, +169 ir +167 ląstelių/mm<sup>3</sup> atitinkamai tenofoviro dizoproksilio 245 mg ir stavudino grupėse. Gydymo, kuris užtruko 144 savaites vidutinis pokytis, lyginant su pradiniu, išliko toks pat abiejose – atitinkamai tenofoviro dizoproksilio 245 mg ir stavudinu gydytose – grupėse: -3,07 ir -3,03 log<sub>10</sub> kopijų/ml, +263 ir +283 ląstelių/mm<sup>3</sup>. Pastebėtas nuolatinis atsakas į gydymą tenofoviro dizoproksiliu 245 mg nepriklausomai nuo pradinio ŽIV-1 RNR ir CD4 ląstelių kiekio.

K65R mutacija šiek tiek dažniau pasireiškė pacientams, gydytiems tenofoviro dizoproksiliu lyginant su aktyvios kontrolės grupe (2,7 % lyginant su 0,7 %). Visais atvejais atsparumas efavirenzui ar lamivudinui jau buvo iki pasireiškiant K65R mutacijai arba sutapo su ja. Aštuoniems tenofoviro dizoproksiliu 245 mg gydytos grupės ŽIV-pacientams pasireiškė K65R mutacija: 7 iš jų – per pirmąsias 48 gydymo savaites, o paskutiniajam – 96 gydymo savaitę. Daugiau K65R mutacijos išsivystymo atvejų iki 144 gydymo savaitės nepastebėta. Vienam tenofoviro dizoproksilio grupės pacientui atsirado viruso K70E pakaita. Iš genotipinės ir fenotipinės analizės nenustatyta kitų atsparumo tenofovirui išsivystymo būdų.

#### *Duomenys apie HBV*

*Antivirusinis aktyvumas prieš HBV in vitro.* HepG2 2.2.15 ląstelių linijoje *in vitro* buvo nustatytas tenofoviro antivirusinis aktyvumas prieš HBV. Tenofoviro EK50 reikšmės svyravo nuo 0,14 iki 1,5 μmol/l intervale, o CK50 (50 % citotoksiškumo koncentracija) reikšmės buvo > 100 μmol/l.

*Atsparumas.* Su atsparumu tenofoviro dizoproksiliui susijusių HBV mutacijų identifikuota nebuvo (žr. *Klinikinis veiksmingumas ir saugumas*). Tiriant ląsteles nustatyta, kad HBV padermės, kurios ekspresuoja rtV173L, rtL180M ir rtM204I/V mutacijas, susijusias su rezistentiškumu lamivudinui ir telbivudinui, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 0,7 iki 3,4 kartų, lyginant su laukinio tipo virusu. HBV padermės, kurios ekspresuota rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ir rtM250V mutacijas, susijusias su rezistentiškumu entekavirui, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 0,6 iki 6,9 kartų, lyginant su laukinio tipo virusu. HBV padermių, kurios ekspresuota su rezistentiškumu adefovirui susijusias rtA181V ir rtN236T mutacijas, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 2,5 iki 10 kartų, lyginant su laukinio tipo virusu. Virusų, turinčių rtA181T mutaciją, jautrumas tenofovirui siekia EK50, o tai 1,5 kartų daugiau, lyginant su laukinio tipo virusu.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoproksilio nauda yra paremta HBeAg teigiamų ir HBeAg neigiamų suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, esant kompensuotai ir dekompensuotai ligai, virusologiniu, biocheminiu ir serologiniu atsaku. Gydyti pacientai, įskaitant anksčiau negydytus, gydytus lamivudinu, gydytus adefoviro dipivoksiliu ir pacientus, turinčius pradinio rezistentiškumo mutacijas lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui. Nauda taip pat buvo patvirtinta histologiniu atsaku kompensuota liga sergantiems pacientams.

#### *Patirtis su pacientais, kurie serga kompensuota kepenų liga 48-ąją savaitę (GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimai)*

3 lentelėje pateikiami dviejų atsitiktinių imčių 3 fazės dvigubai koduotų tyrimų, trukusių 48 savaites ir palyginusių tenofoviro dizoproksilio ir adefoviro dipivoksilio poveikį kompensuota kepenų liga sergantiems suaugusiems pacientams, rezultatai. GS-US-174-0103 tyrime dalyvavo 266 (atsitiktinai atrinkti ir gydyti) HBeAg teigiami pacientai, o GS-US-174-0102 tyrime dalyvavo 375 (atsitiktinai atrinkti ir gydyti) HBeAg neigiami ir HBeAk teigiami pacientai.

Pagal abiejų tyrimų visiško atsako pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį (HBV DNR lygis, kuris yra < 400 kopijų/ml ir dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo), tenofoviro dizoproksilis buvo reikšmingai pranašesnis už adefoviro dipivoksilį. Be to, palyginus gydymą 245 mg tenofoviro dizoproksiliu su gydymu 10 mg adefoviro dipivoksilio doze, gauti rezultatai parodė, kad tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientų, kuriems HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml, buvo reikšmingai daugiau. Pagal histologinį atsaką 48-ąją savaitę abiejų gydymų rezultatai buvo panašūs (tai apibūdina dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo) (žr. 3 lentelę toliau).



GS-US-174-0103 tyrime pacientų, kuriems 48-ąją savaitę ALT kiekis buvo normalus ir buvo pasiektas HBsAg netekimas, dalis buvo reikšmingai didesnė tenofoviro dizoproksilio grupėje, lyginant su adefoviro dipivoksilio grupe (žr. 3 lentelę toliau).

**3 lentelė. Veiksmingumo parametrai kompensuota liga sergantiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems pacientams 48-ąją savaitę**

Parametrai	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	Tenofoviro dizoproksilis 245 mg n = 250	Adefoviro dipivoksilis 10 mg n = 125	Tenofoviro dizoproksilis 245 mg n = 176	Adefoviro dipivoksilis 10 mg n = 90
<b>Visiškas atsakas (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologija</b> Histologinis atsakas (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Vidutinis HBV DNR lygio sumažėjimas nuo pradinio<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopijų/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV DNR (%)</b> < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> Normalizavęsis ALT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologija (%)</b>				
HBeAg netekimas/serokonversija	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg netekimas/serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

\*p reikšmė palyginus su adefoviro dipivoksiliu < 0,05.

<sup>a</sup> Visišką atsaką apibūdina HBV DNR < 400 kopijų/ml ir bent dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo.

<sup>b</sup> Bent dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo.

<sup>c</sup> Vidutinis pokytis nuo pradinio HBV DNR lygio rodo skirtumą tarp pradinio HBV DNR ir tyrimo aptikimo ribos (*limit of detection, LOD*).

<sup>d</sup> ALT normalizavimosi tyrimai buvo atliekami pacientams, kurių ALT padidėjimas buvo aukščiau pradinės VNR ribos.

n/a = *not applicable* (duomenys nebūtinai).

Tenofoviro dizoproksilis buvo susijęs su reikšmingai didesne pacientų dalimi, kuriems buvo nenustatoma HBV DNR (< 169 kopijų/ml (< 29 TV/ml); *Roche Cobas Togman* HBV tyrimų kiekybinio įvertinimo riba), lyginant su adefoviro dipivoksiliu (atitinkamai GS-US-174-0102 tyrime 91 % ir 56 %, GS-US-174-0103 tyrime 69 % ir 9 %).

Sujungus GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimus, nukleozidiniais vaistinais preparatais gydytų (n = 51) ir negydytų (n = 375) pacientų bei prieš pradėdant tyrimą normalų ALT kiekį (n = 21) ir nenormalų ALT kiekį turinčių pacientų (n = 405) atsakas į gydymą tenofoviro dizoproksiliu buvo panašus. Keturiasdešimt devyni iš 51 nukleozidiniais vaistinais preparatais gydyti pacientai anksčiau buvo gydyti lamivudinu. Visišką atsaką į gydymą pasiekė septyniasdešimt trys procentai nukleozidiniais vaistinais preparatais gydytų ir 69 % jais negydytų pacientų, o 90 % nukleozidiniais vaistinais preparatais gydytų pacientų ir 88 % nukleozidiniais vaistinais preparatais negydytų

pacientų HBV DNR sumažėjo iki < 400 kopijų/ml. Visiems normalų pradinį ALT kiekį turėjusiems pacientams ir 88 % nenormalų pradinį ALT kiekį turėjusiems pacientams HBV DNR sumažėjo iki < 400 kopijų/ml.

*Patirtis virš 48 savaičių GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimų metu*

GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose po dvigubai koduoto 48 savaičių gydymo (245 mg tenofoviro dizoproksilio arba 10 mg adefoviro dipivoksilio), pacientai be pertraukos pradėjo atvirą gydymo tenofoviro dizoproksiliu. GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose atitinkamai 77 % ir 61 % pacientų toliau dalyvavo tyrime iki 384-osios savaitės. 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją savaitę virusų sumažėjimas, biocheminis ir serologinis atsakas buvo palaikomi tęsiant gydymą tenofoviro dizoproksiliu (žr. 4 ir 5 lenteles toliau).

**4 lentelė. Veiksmingumo parametrai kompensuota liga sergantiems HBeAg neigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitę**

174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)												
Parametrai <sup>a</sup>	Tenofoviro dizoproksilis 245 mg n = 250						Adefoviro dipivoksilio 10 mg pakeitimas tenofoviro dizoproksiliu 245 mg n = 125					
	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>Savaitė</b>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNR (%) &lt; 400 kopijų/ml ( &lt; 69 TV/ml)</b>	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%) Normalizavęsis ALTd</b>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Serologija (%)</b>												
<b>HBeAg netekimas/ serokonversija</b>	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>HBsAg netekimas/ serokonversija</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1n	0/0	0/0	0/0	0/0k	1/1n	1/1n

<sup>a</sup> Pagrįsta ilgo laikotarpio vertinimo algoritmu (LTE (*Long Term Evaluation*) analizė) - pacientai, kurie nutraukė tyrimą bet kuriuo metu iki 384-osios savaitės dėl protokolo nustatytos vertinamosios baigties bei pacientai, baigę 384 savaičių gydymą, buvo įtraukti į vardiklį.

<sup>b</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu po kurio buvo vykdomas 48 savaičių atviras gydymas.

<sup>c</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu.

<sup>d</sup> ALT normalizavimosi tyrimai buvo atliekami pacientams, kurių ALT padidėjimas buvo aukščiau pradinės VNR ribos.

<sup>e</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaičių atviras gydymas.

<sup>f</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu.

<sup>g</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaičių atviras gydymas.

<sup>h</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu.

<sup>i</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaičių atviras gydymas.

<sup>j</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu.

<sup>k</sup> Vienas šios grupės pacientas pirmą kartą tapo HBsAg neigiamu 240-osios savaitės apsilankymo metu ir paskutinę duomenų rinkimo dieną toliau dalyvavo tyrime. Tačiau kito apsilankymo metu buvo galiausiai patvirtintas tiriamojo HBsAg nebuvimas.

<sup>l</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoprosilium, po kurio buvo vykdomas 240 savaičių atviras gydymas.

<sup>m</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksilium, po kurio buvo vykdomas 240 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoprosilium.

<sup>n</sup> Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų į atvirą gydymą tenofoviro dizoprosilium įtraukus emtricitabiną (KM-tenofoviro dizoprosilis).

<sup>o</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoprosilium, po kurio buvo vykdomas 336 savaičių atviras gydymas.

<sup>p</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksilium, po kurio buvo vykdomas 336 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoprosilium.

n/a = *not applicable* (duomenys nebūtinai).

### 5 lentelė. Veiksmingumo parametrai kompensuota liga sergantiems HBeAg teigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitę

174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)												
Parametrai <sup>a</sup>	Tenofoviro dizoprosilis 245 mg n = 176						Adefoviro dipivoksilio 10 mg pakeitimas tenofoviro dizoprosilium 245 mg n = 90					
	96 <sup>b</sup>	144 <sup>e</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>Savaitė</b>												
<b>HBV DNR (%)</b> < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Normalizavęsis ALT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologija (%)</b>												
HBeAg netekimas/ serokonversija	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg netekimas/ serokonversija	5/ 4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Pagrįsta ilgo laikotarpio vertinimo algoritmu (LTE (*Long Term Evaluation*)) analizė - pacientai, kurie nutraukė tyrimą bet kuriuo metu iki 384-osios savaitės dėl protokolo nustatytos vertinamosios baigties bei pacientai, baigę 384 savaičių gydymą, buvo įtraukti į vardiklį.

<sup>b</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoprosilium, po kurio buvo vykdomas 48 savaičių atviras gydymas.

<sup>c</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksilium, po kurio buvo vykdomas 48 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoprosilium.

<sup>d</sup> ALT normalizavimosi tyrimai buvo atliekami pacientams, kurių ALT padidėjimas buvo aukščiau pradinės VNR ribos.

<sup>e</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoprosilium, po kurio buvo vykdomas 96 savaičių atviras gydymas.

<sup>f</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksilium, po kurio buvo vykdomas 96 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoprosilium.

<sup>g</sup> Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, įskaitant duomenis, surinktus į atvirą gydymą tenofoviro dizoprosilium įtraukus emtricitabiną (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoprosilium, po kurio buvo vykdomas 144 savaičių atviras gydymas.

<sup>i</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksilium, po kurio buvo vykdomas 144 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoprosilium.

- <sup>j</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaičių atviras gydymas.
- <sup>k</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu.
- <sup>l</sup> Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų į atvirą gydymą tenofoviro dizoproksiliu įtraukus emtricitabiną (KM-tenofoviro dizoproksilis).
- <sup>m</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaičių atviras gydymas.
- <sup>n</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu.
- <sup>o</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaičių atviras gydymas.
- <sup>p</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu.

240-ąją savaitę gauti 331 iš 489 pacientų, kurie toliau dalyvavo GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose, porinio palyginimo prieš pradedant tyrimą ir 240-ąją savaitę kepenų biopsijos duomenys (žr. 6 lentelę toliau). Devyniasdešimt penkiems procentams (225 iš 237) pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą nesirgo ciroze, ir 99 % (93 iš 94) pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą sirgo ciroze, fibrozės būklė nepakito arba pagerėjo (*Ishak* fibrozės balas). Iš 94 pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą sirgo ciroze (*Ishak* fibrozės balas: 5-6), 26 % (24) *Ishak* fibrozės balas nepakito, 72 % (68) iki 240 savaitės sumažėjo cirozė ir bent 2 taškais sumažėjo *Ishak* fibrozės balas.

**6 lentelė. Histologinis atsakas (%) kompensuota liga sergantiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems tiriamiesiems 240-ąją savaitę, palyginti su atsaku prieš pradedant tyrimą**

	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	Tenofoviro dizoproksilis 245 mg n = 250 <sup>c</sup>	Adefoviro dipivoksilio 10 mg pakeitimas tenofoviro dizoproksiliu 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofoviro dizoproksilis 245 mg n = 176 <sup>c</sup>	Adefoviro dipivoksilio 10 mg pakeitimas tenofoviro dizoproksiliu 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Histologinis atsakas <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Histologijos analizė buvo atliekama tik pacientams, kurių kepenų biopsijos duomenys buvo gauti (nebuvo = neįtraukti) iki 240-osios savaitės. Atsakas pridėjus emtricitabiną nebuvo įtrauktas (per abu tyrimus iš viso 17 tiriamųjų).

<sup>b</sup> Bent dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo.

<sup>c</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas iki 192 savaičių atviras gydymas.

<sup>d</sup> 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas iki 192 savaičių atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu.

*Patirtis su ŽIV ir kartu kita liga infekuotais pacientais bei ankstesnio gydymo lamivudinu patirtis*  
Atsitiktinių imčių, 48 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, kontroliuoto klinikinio tyrimo duomenimis, ŽIV ir kartu lėtiniu hepatitu B infekuotų suaugusių pacientų, kurie gydyti 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze ir prieš tai (ACTG 5127 tyrimo metu) gydyti lamivudinu, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekis prieš pradedant tyrimą tenofoviro pogrupyje buvo 9,45 log<sub>10</sub> kopijų/ml (n = 27). 48 savaitės duomenimis, gydant 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze, vidutinis pacientų serume esančios HBV DNR pokytis nuo pradinio buvo lygus -5,74 log<sub>10</sub> kopijų/ml (n = 18). Be to, 48-ąją savaitę 61 % pacientų ALT buvo normalus.

*Patirtis su persistuojančią viruso replikaciją turinčiais pacientais (GS-US-174-0106 tyrimas)*

245 mg tenofoviro dizoprosililio dozės arba 245 mg tenofoviro dizoprosililio, vartojamo kartu su 200 mg emtricitabino doze, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame GS-US-174-0106 tyrime, kurio metu tirti HBeAg teigiami ir HBeAg neigiami suaugę pacientai, kuriems ilgiau nei 24 savaites vartojant 10 mg adefoviro dipivoksilio dozę išliko viremija (HBV DNR  $\geq$  1 000 kopijos/ml). Prieš pradėdant tyrimą 57 % pacientų atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoprosililiu grupę, palyginus su 60 % pacientų, anksčiau gydytų lamivudinu, atsitiktinai atrinktų į gydymo emtricitabinu kartu su tenofoviro dizoprosililiu grupę. Iš viso 24-ąją savaitę 66 % (35 iš 53) tenofoviro dizoprosililio gydytų pacientų HBV DNR buvo  $<$  400 kopijų/ml ( $<$  69 TV/ml), palyginus su 69 % (36 iš 52) emtricitabinu kartu su tenofoviro dizoprosililiu ( $p = 0,672$ ) gydytų pacientų. Be to, 55 % (29 iš 53) tenofoviro dizoprosililiu gydytų pacientų buvo nenustatoma HBV DNR ( $<$  169 kopijos/ml ( $<$  29 TV/ml); Roche Cobas Togman HBV tyrimų kiekybinio įvertinimo riba), palyginus su 60 % (31 iš 52) emtricitabinu kartu su tenofoviro dizoprosililiu gydytų pacientų ( $p = 0,504$ ). Palyginimus tarp gydymo grupių virš 24 savaičių sunku interpretuoti, nes tyrėjai laikėsi nuomonės sustiprinti atvirą gydymą emtricitabinu kartu su tenofoviro dizoprosililiu. Ilgalaikiai tyrimai, siekiantys įvertinti gydymo dviem vaistiniais preparatais – emtricitabinu kartu su tenofoviro dizoprosililiu – naudos ir rizikos santykį tik HBV infekuotiems pacientams, tebevykdomi.

*Patirtis su dekompenzuota kepenų liga sergančiais pacientais 48 savaitę (GS-US-174-0108 tyrimas)*

Tyrimas GS-US-174-0108 – tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinamas tenofoviro dizoprosililio ( $n = 45$ ), emtricitabino ir tenofoviro dizoprosililio ( $n = 45$ ) bei entekaviro ( $n = 22$ ) saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga. Tenofoviro dizoprosililio grupėje pacientų pradinis CPT balų vidurkis buvo 7,2, HBV DNR vidurkis – 5,8 log<sub>10</sub> kopijų/ml ir serumo ALT vidurkis – 61 V/l. Keturiasdešimt du procentai (19/45) pacientų mažiausiai 6 mėnesius prieš tai buvo gydyti lamivudinu, 20 % (9/45) pacientų prieš tai buvo gydyti adefoviro dipivoksiliu ir 9 iš 45 pacientų (20 %) pradžioje turėjo pradinio rezistentiškumo mutacijas lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui. Be pagrindinės, papildomos saugumo vertinamosios baigtys buvo gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas  $\geq 0,5$  mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume  $<$  2 mg/dl.

Tenofoviro dizoprosililio bei emtricitabino ir tenofoviro dizoprosililio gydymo grupėse atitinkamai 74 % (29/39) ir 94 % (33/35) pacientų, kurių CPT balas  $\leq 9$ , po 48 gydymo savaičių buvo pasiekta  $<$  400 HBV DNR kopijų/ml.

Apibendrinant, duomenys, gauti šio tyrimo metu, yra pernelyg riboti, kad galima būtų daryti kokias nors galutines gydymo emtricitabinu ir tenofoviro dizoprosililiu bei vien tenofoviro dizoprosililiu palyginimo išvadas (žr. 7 lentelę toliau).

**7 lentelė. Saugumo ir veiksmingumo parametrai dekompenzuota liga sergantiems pacientams 48 savaitę**

Parametrai	Tyrimas 174-0108		
	Tenofoviro dizoprosililis 245 mg (n = 45)	Emtricitabinas 200 mg/tenofoviro dizoprosililis 245 mg (n = 45)	Entekaviras (0.5 mg arba 1 mg) n = 22
<b>Netoleravimas (galutinis tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimas dėl gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių)</b>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
n (%) <sup>a</sup>			

Parametrai	Tyrimas 174-0108		
	Tenofoviro dizoproksilis 245 mg (n = 45)	Emtricitabinas 200 mg/tenofoviro dizoproksilis 245 mg (n = 45)	Entekaviras (0.5 mg arba 1 mg) n = 22
<b>Patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas <math>\geq 0,5</math> mg/dl nuo pradinio arba patvirtintas fosfatų kiekis serume <math>&lt; 2</math> mg/dl</b>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
n (%) <sup>b</sup>			
<b>HBV DNR n (%) <math>&lt; 400</math> kopijų/ml</b>	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALT n (%)</b>	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
Normalus ALT			
<b>CPT <math>\geq 2</math> balų nuo pradinio</b>	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
n (%)			
<b>CPT balų pokyčio nuo pradinės vertės vidurkis</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>MELD (galutinės stadijos kepenų ligos įvertinimo modelis) balo pokyčio nuo pradinės vertės vidurkis</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p= 0,622 lyginant kombinuoto gydymo tenofoviru grupes ir entekaviro grupę,

<sup>b</sup> p= 1,000 lyginant kombinuoto gydymo tenofoviru grupes ir entekaviro grupę.

#### Patirtis virš 48 savaičių GS-US-174-0108 tyrimo metu

Naudojant gydymo nebaigimo/keitimo = neefektyvumo analizę, 168 savaitę 50 % (21 iš 42) tiriamųjų, vartojusių tenofoviro dizoproksilio, 76 % (28 iš 37) tiriamųjų, vartojusių emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, bei 52 % (11 iš 21) tiriamųjų, vartojusių entekaviro, buvo pasiekta HBV DNR  $< 400$  kopijų/ml.

#### Patirtis su lamivudinui rezistentišku HBV sergančiais pacientais 240 savaitę (GS-US-174-0121 tyrimas)

245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą tyrimą (GS-US-174-0121), kuriame dalyvavo HBeAg teigiami ir HBeAg neigiami pacientai (n = 280), kuriems yra kompensuota kepenų liga, kuriems pasireiškė viremija (HBV DNR  $\geq 1\ 000$  TV/ml) bei genotipine analize buvo įrodytas rezistentiškumas lamivudinui (rtM204I/V +/- rtL180M). Prieš pradėdant tyrimą tik penki pacientai turėjo su rezistentiškumu adefovirui susijusias mutacijas. Šimtas keturiasdešimt vienas ir 139 suaugę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti atitinkamai į tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino kartu su tenofoviro dizoproksiliu grupes. Prieš pradėdant tyrimą demografiniai rodikliai šiose dvejose gydymo grupėse buvo panašūs: prieš pradėdant tyrimą 52,5 % tiriamųjų buvo HBeAg neigiami, 47,5 % tiriamųjų buvo HBeAg teigiami, atitinkamai vidutinis HBV DNR kiekis buvo 6,5 log<sub>10</sub> kopijų/ml, ALT vidurkis buvo 79 V/l.

Pasibaigus 240 gydymo savaitei, 117 iš 141 tiriamojo (83 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, buvo nustatyta HBV DNR  $< 400$  kopijų/ml, o 51 iš 79 tiriamųjų (65 %) – normalizavęsis ALT. Pasibaigus 240 gydymo emtricitabinu kartu su tenofoviro dizoproksiliu savaitei, 115 iš 139 tiriamųjų (83 %) buvo nustatyta HBV DNR  $< 400$  kopijų/ml, o 59 iš 83 tiriamųjų (71 %) – normalizavęsis ALT. 16 iš 65 HBeAg teigiamų tiriamųjų (25 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 8 iš 65 tiriamųjų (12 %) – anti-HBe serokonversija. 13 iš 68 (19 %) HBeAg teigiamų tiriamųjų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti į emtricitabino kartu su tenofoviro dizoproksiliu grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 7 iš 68 tiriamųjų (10 %) – anti-HBe serokonversija. Iki 240 savaitės HBsAg

netekimas nustatytas dviem tiriamiesiems atsitiktinai atrinktų tiriamųjų tenofoviro dizoprosililio grupėje anti-HBe serokonversijos nenustatyta. Penkiems tiriamiesiems, atsitiktinai atrinktiems į emtricitabino kartu su tenofoviro dizoprosililio grupę, pasireiškė HBsAg netekimas, 2 iš šių 5 tiriamųjų pasireiškė anti-HBe serokonversija.

#### *Klinikinis atsparumas*

Norint nustatyti HBV polimerazės genotipo pokyčius nuo pradinių, buvo įvertinti keturi šimtai dvidešimt šeši HBeAg neigiami (GS-US-174-0102, n = 250) ir HBeAg teigiami (GS-US-174-0103, n = 176) pacientai, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti į dvigubai koduotą gydymą tenofoviro dizoprosililiu, o po to pakeitė gydymą atviru gydymu tenofoviro dizoprosililiu. Taikant gydymą vien tenofoviro dizoprosililiu, 48-ąją (n = 39), 96-ąją (n = 24), 144-ąją (n = 6), 192-ąją (n = 5), 240-ąją (n = 4), 288-ąją (n = 6) ir 384-ąją (n = 2) savaitę genotipo įvertinimas visiems HBV DNR > 400 kopijų/ml turintiems pacientams parodė, kad su atsparumu tenofoviro dizoprosililiui susijusių mutacijų neatsirado.

Norint nustatyti HBV polimerazės genotipo pokyčius lyginant su pradiniais, buvo įvertinti du šimtai penkiolika HBeAg neigiamų (GS-US-174-0102, n = 125) ir HBeAg teigiamų (GS-US-174-0103, n = 90) pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti į dvigubai koduotą gydymą adefoviro dipivoksiliu, o po to pakeitė gydymą atviru gydymu tenofoviro dizoprosililiu. Taikant gydymą vien tenofoviro dizoprosililiu, 48-ąją (n = 16), 96-ąją (n = 5), 144-ąją (n = 1), 192-ąją (n = 2), 240-ąją (n = 1), 288-ąją (n = 1) ir 384-ąją (n = 2) savaitę genotipo įvertinimas visiems HBV DNR > 400 kopijų/ml turintiems pacientams parodė, kad su atsparumu tenofoviro dizoprosililiui susijusių mutacijų neatsirado.

GS-US-174-0108 tyrimo metu 45 pacientai (įskaitant 9 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo mutacijos lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui), iki 168 savaičių buvo gydomi tenofoviro dizoprosililiu.

Genotipo duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 6/8 pacientų, kurių HBV DNR 48 savaitę buvo > 400 kopijų/ml. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofoviro dizoprosililiui, nestebėta. Po 48 savaičių 5 tenofoviro dizoprosililio grupės tiriamiesiems atlikta genotipo analizė. Amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofoviro dizoprosililiui, nestebėta nė vienam tiriamajam.

GS-US-174-0121 tyrimo metu 141 pacientas, kuriam tyrimo pradžioje buvo patvirtinti rezistentiški lamivudinui pakaitai, iki 240 savaičių buvo gydomas tenofoviro dizoprosililiu. Iki paskutinio gydymo tenofoviro dizoprosililiu momento iš viso 4 pacientams pasireiškė viremijos epizodai (HBV DNR > 400 kopijų/ml). Sekos duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 2 iš šių 4 pacientų. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofoviro dizoprosililiui, nestebėta.

Vartojimo paaugliams tyrimo (GS-US-174-0115) metu 52 pacientai (įskaitant 6 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo mutacijos lamivudinui) pradžioje iki 72 savaičių buvo gydomi koduotu tenofoviro dizoprosililiu, tada 51 iš 52 pacientų taikytas atviras gydymas tenofoviro dizoprosililiu (tenofoviro dizoprosililio-tenofoviro dizoprosililio grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR buvo > 400 kopijų/ml 48 savaitę (n = 6), 72 savaitę (n = 5), 96 savaitę (n = 4), 144 savaitę (n = 2) ir 192 savaitę (n = 3). Penkiasdešimt keturi pacientai (įskaitant 2 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo mutacijos lamivudinui) pradžioje 72 savaites vartojo koduotą placebą, tada 52 iš 54 pacientų buvo skiriamas tenofoviro dizoprosililis (PLB-TDF grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR buvo > 400 kopijų/ml 96 savaitę (n = 17), 144 savaitę (n = 7) ir 192 savaitę (n = 8). Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su atsparumu tenofoviro dizoprosililiui, nestebėta.

#### Vaikų populiacija

*ŽIV-1.* GS-US-104-0321 tyrime, 87 ŽIV-1 infekuoti anksčiau gydyti pacientai nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoprosililiu (n = 45) arba placebo (n = 42) derinyje su optimizuotu baziniu gydymu (angl. *optimised background regimen*, OBR). Dėl tyrimo apribojimų tenofoviro dizoprosililio nauda, lyginant su placebo, remiantis plazmos ŽIV-1 RNR kiekiu 24 savaitę,

neiširta. Tačiau nauda paauglių populiacijoje yra tikėtina, remiantis suaugusių ekstrapoliacija ir lyginamaisiais farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie buvo gydyti tenofoviro dizoproksiliu arba placebo, vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas buvo -1,004 ir -0,809, o vidutinis bendras kūno KMT Z-balas buvo atitinkamai -0,866 ir -0,584 lyginant su pradiniais. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotuos fazės pabaiga) buvo -0,215 ir -0,165 KMT Z-balo juosmeninėje stuburo dalyje, ir -0,254 ir -0,179 bendro KMT Z-balo atitinkamai tenofoviro dizoproksilio ir placebo grupėse. Vidutinis KMT progresavimo dydis tenofoviro dizoproksilio grupėje, lyginant su placebo grupe, buvo mažesnis. 48 savaitę, šešiams paaugliams tenofoviro dizoproksilio grupėje ir vienam paaugliui placebo grupėje stebėtas reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas (kaip nustatyta, netekimas > 4 %). Tarp 28 pacientų 96 savaites gydomų tenofoviro dizoproksiliu KMT Z-balas sumažėjo -0,341 juosmeninei stuburo daliai ir -0,458 bendrai visam kūnui.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 97 anksčiau gydyti pacientai nuo 2 iki < 12 metų, kuriems nustatyta stabili virusologinė supresija gydant stavudino arba zidovudino vaistiniaisiais preparatais, atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti pakeisti stavudino arba zidovudino tenofoviro dizoproksiliu (n = 48) arba toliau taikyti ankstesnį gydymą (n = 49) 48 savaites. Po 48 savaičių 83 % pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 92 % pacientų stavudino arba zidovudino grupėje nustatyta < 400 kopijų/ml ŽIV RNR koncentracija. Pacientų, kuriems po 48 savaičių išliko < 400 kopijų/ml koncentracija, procentinei daliai daugiausiai įtakos turėjo didesnis visiškai nutraukusiųjų gydymą skaičius tenofoviro dizoproksilio grupėje. Neįtraukus trūkstančių duomenų, po 48 savaičių < 400 kopijų/ml ŽIV RNR koncentracija nustatyta 91 % pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 94 % pacientų stavudino arba zidovudino grupėje.

Pacientams vaikams nustatytas KMT sumažėjimas. Pacientams, kurie buvo gydyti tenofoviro dizoproksiliu arba stavudinu ar zidovudinu, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas buvo -1,034 ir -0,498, o vidutinis bendras kūno KMT Z-balas buvo atitinkamai -0,471 ir -0,386. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (atsitiktinių imčių fazės pabaigoje) tenofoviro dizoproksilio ir stavudino ar zidovudino grupėse buvo atitinkamai 0,032 ir 0,087 juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas bei -0,184 ir -0,027 viso kūno KMT Z-balas. Po 48 savaičių vidutinis juosmeninės stuburo dalies kaulų mineralinio tankio padidėjimas tenofoviro dizoproksilio ir stavudino ar zidovudino grupėse buvo panašus. Viso kūno kaulų mineralinio tankio padidėjimas tenofoviro dizoproksilio grupėje buvo mažesnis nei stavudino ar zidovudino grupėse. Po 48 savaičių reikšmingas (> 4 %) KMT sumažėjimas juosmeninėje stuburo dalyje nustatytas vienam tenofoviro dizoproksiliu gydytam tiriamajam ir nė vienam stavudinu ar zidovudinu gydytam tiriamajam. 64 tiriamiesiems, kurie buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu 96 savaites, juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas nukrito -0,012, viso kūno nukrito -0,338. KMT Z-balas nebuvo koreguotas atsižvelgiant į ūgį ir svorį.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 4 iš 89 tenofoviro dizoproksilio vartojusių pacientų vaikų (tenofoviro dizoproksilio vartojimo mediana – 104 savaitės) pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamų reakcijų, rodančių proksimalinę inkstų tubulopatiją.

*Lėtinis hepatitis B.* Tyrimo GS-US-174-0115 metu 106 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai nuo 12 iki < 18 metų, sergantys lėtine HBV infekcija [HBV DNR  $\geq$  105 kopijų/ml, kuriems yra padidėjęs serumo ALT ( $\geq$  2 x VNR) arba jis buvo padidėjęs per paskutinius 24 mėnesius], buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu 245 mg (n = 52) arba placebo (n = 54) 72 savaites. Pacientai turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviro dizoproksiliu, bet galėjo būti anksčiau gydyti interferonu (> 6 mėnesius iki atrankos) arba kitais per burną vartojamais nukleozidiniais vaistiniaisiais preparatais / nukleotidais nuo HBV, kurių sudėtyje nėra tenofoviro dizoproksilio (> 16 savaičių iki atrankos). 72 savaitę iš viso 88 % (46 iš 52) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 0 % (0 iš 54) pacientų placebo grupėje HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml. 72 savaitę septyniasdešimt keturiems procentams (26 iš 35) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ALT buvo normalizavęsis, palyginti su 31 % (13 iš 42) pacientų placebo grupėje. Nukleozidiniais vaistiniaisiais preparatais / nukleotidais negydytų pacientų (n = 20) ir nukleozidiniais vaistiniaisiais preparatais / nukleotidais gydytų pacientų (n = 32), įskaitant lamivudinui rezistentiškus pacientus (n = 6), atsakas į gydymą tenofoviro dizoproksiliu buvo panašus. Devyniasdešimt penkiems procentams nukleozidiniais vaistiniaisiais preparatais / nukleotidais negydytų



pacientų, 84 % nukleozidiniais vaistinais preparatais / nukleotidais gydytų pacientų ir 83 % lamivudinui rezistentiškų pacientų 72 savaitę nustatytas HBV DNR < 400 kopijų/ml. Trisdešimt vienas iš 32 nukleozidiniais vaistinais preparatais / nukleotidais gydytų pacientų anksčiau buvo gydytas lamivudinu. 72 savaitę 96 % (27 iš 28) aktyvaus imuniteto pacientų (HBV DNR ≥ 105 kopijų/ml, serumo ALT > 1,5 x VNR) tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 0 % (0 iš 32) pacientų placebo grupėje HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml. 72 savaitę septyniasdešimt penkiems procentams (21 iš 28) aktyvaus imuniteto pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ALT buvo normalus, palyginti su 34 % (11 iš 32) pacientų placebo grupėje.

Po 72 savaites trukusio koduoto atsitiktinių imčių gydymo, kiekvienam tiriamajam galėjo būti taikomas atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu iki 192 savaitės. Po 72 savaitės virusologinė supresija išliko tiems tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas dvigubai koduotas gydymas tenofoviro dizoproksiliu, o vėliau – atviras gydymas tenofoviro dizoproksiliu (tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupė): 192 savaitę 86,5% (45 iš 52) tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml. Dvigubai koduotos fazės laikotarpiu vartojusiųjų placebo grupei pradėjus taikyti atvirą gydymą tenofoviro dizoproksiliu (PLB-tenofoviro dizoproksilio grupė), tiriamųjų, kurių HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml, procentinė dalis ženkliai padidėjo: 192 savaitę 74,1% (40 iš 54) PLB-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml. 192 savaitę ALT buvo tapusi normali 75,8% (25 iš 33) tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HbeAg teigiami, ir 100% (2 iš 2) tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HbeAg neigiami. Anti-HBe serokonversija 192 savaitę nustatyta panašioms procentinėms tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio ir PLB-tenofoviro dizoproksilio grupių tiriamųjų dalims (atitinkamai 37,5 % ir 41,7 %). Kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenų, gautų tyrimu GS-US-174-0115, santrauka yra pateikta 8 lentelėje.

**8 lentelė. Kaulų mineralinio tankio įvertinimas tyrimo pradžioje, 72 savaitę ir 192 savaitę**

	Tyrimo pradžia		72 savaitė		192 savaitė	
	Tenofovir o dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio	PLB-tenofovir o dizoproksilio	Tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio	PLB-tenofovir o dizoproksilio	Tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio	PLB-tenofoviro dizoproksilio
Vidutinis juosmeninės stuburo dalies (SN) KMT Z-balas <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Vidutinio juosmeninės stuburo dalies (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios <sup>a</sup>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Bendras vidutinis (SN) KMT Z-balas <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Bendro vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios <sup>a</sup>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ne mažiau kaip 6% sumažėjęs juosmeninės stuburo dalies KMT <sup>b</sup>	NA	NA	1,9% (1 tiriamasis)	0%	3,8% (2 tiriamieji)	3,7% (2 tiriamieji)
Ne mažiau kaip 6% sumažėjęs bendras KMT <sup>b</sup>	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 tiriamasis)
Vidutinis % juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%

	Tyrimo pradžia		72 savaitė		192 savaitė	
	Tenofoviro dizoprosilio-tenofoviro dizoprosilio	PLB-tenofoviro dizoprosilio	Tenofoviro dizoprosilio-tenofoviro dizoprosilio	PLB-tenofoviro dizoprosilio	Tenofoviro dizoprosilio-tenofoviro dizoprosilio	PLB-tenofoviro dizoprosilio
Vidutinis % bendras KMT padidėjimas	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = neaktualus

<sup>a</sup> KMT Z-balai pagal ūgį ir svorį nekoreguoti

<sup>b</sup> Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis 72 savaitę

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Tenofoviro disoprosil Zentiva tyrimų su vienu ar daugiau vaikų ir paauglių populiacijos pogrupių duomenis ŽIV ir lėtinio hepatito B indikacijoms (vartojimo vaikams ir paaugliams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Tenofoviro dizoprosilis yra vandenyje tirpus esteris, kuris *in vivo* greitai virsta tenofoviru ir formaldehidu.

Lašelėse tenofovirus virsta tenofoviro monofosfatu ir veikliuoju komponentu – tenofoviro difosfatu.

### Absorbcija

Išgėrus tenofoviro dizoprosilio ŽIV infekuotam pacientui, tenofoviro dizoprosilis yra greitai absorbuojamas ir paverčiamas tenofoviru. Vartojant daug tenofoviro dizoprosilio dozių kartu su maistu ŽIV infekuotiems pacientams susidaro šios vidutinės tenofoviro vertės (% CV):  $C_{max}$  326 (36,6 %) ng/ml, AUC 3 324 (41,2 %) ng·h/ml ir  $C_{min}$  64,4 (39,4 %) ng/ml.

Maksimali tenofoviro koncentracija kraujo serume susidaro per vieną valandą po dozės išgėrimo nevalgius ir per dvi valandas vaistinio preparato dozę išgėrus kartu su maistu. Geriamojo tenofoviro (iš tenofoviro dizoprosilio) biologinis pasisavinimas nevalgiusiam pacientui yra maždaug 25 %.

Vartojant tenofoviro dizoprosilio kartu su labai daug riebalų turinčiu maistu padidėja biologinis geriamojo vaistinio preparato pasisavinimas – tenofoviro AUC padidėja vidutiniškai 40 %, o  $C_{max}$  vidutiniškai 14 %. Po pirmosios tenofoviro dizoprosilio dozės pavartojimo, pavalgusiems pacientams  $C_{max}$  vidutinė vertė kraujo serume yra nuo 213 iki 375 ng/ml. Tenofoviro dizoprosilio vartojimas kartu su lengvu maistu tenofoviro farmakokinetikos reikšmingai neveikia.

### Pasiskirstymas

Po intraveninio suleidimo pastovus tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 800 ml/kg. Išgėrus tenofoviro dizoprosilio tenofovirus pasiskirsto daugelyje audinių, o didžiausia koncentracija susidaro inkstuose, kepenyse ir žarnyne (ikiklinikinių tyrimų duomenimis). Tenofoviro susijungimas su plazmos arba serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 µg/ml.

### Biotransformacija

*In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoprosilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, esant koncentracijai, daug didesnei nei susidaranti *in vivo* (vidutiniškai 300 kartų), tenofovirus *in vitro* neslopina vaistinių preparatų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent viena svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistinių preparatų biotransformacijoje (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ar CYP1A1/2). Esant 100 µmol/l tenofoviro dizoprosilio koncentracijai jis neturi jokio poveikio nei vienai CYP450 izoformų, išskyrus CYP1A1/2 – pastarojo substratų metabolizmas nedaug (6 %), bet statistiškai reikšmingai sumažėja. Remiantis šiais duomenimis, mažai tikėtina, kad galėtų pasireikšti kliniškai reikšminga sąveika tarp tenofoviro dizoprosilio ir kitų vaistinių preparatų, metabolizuojamų dalyvaujant CYP450 sistemai.

### Eliminacija

Tenofoviras yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Po intraveninio suleidimo vidutiniškai 70-80 % dozės nepakitusios formos pašalinama su šlapimu. Bendrasis klirensas yra maždaug 230 ml/h/kg (vidutiniškai 300 ml/min.). Inkstų klirensas yra vidutiniškai 160 ml/h/kg (vidutiniškai 210 ml/min.) ir viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą turi aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro galutinis pusinės eliminacijos periodas trunka vidutiniškai 12-18 valandų.

Tyrimuose buvo nustatyta, kad dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos, tenofoviras į proksimalinių kanalėlių ląsteles patenka dalyvaujant žmogaus organinių anijonų pernešėjams (*human organic anion transporter 1*, hOAT1) 1 ir 3, o į šlapimą tenofoviras patenka dalyvaujant daugumai vaistinių preparatų atspariam proteinui 4 (MRP 4).

### Tiesinis/netiesinis pobūdis

Tenofoviro farmakokinetika nepriklauso nuo tenofoviro dizoproksilio dozės nuo 75 iki 600 mg ribose ir nekinta po pakartotinių dozių dozuojant bet kokiais kiekiais.

### Amžius

Farmakokinetikos tyrimai su senyvais asmenimis (vyresniais nei 65 metų amžiaus) atlikti nebuvo.

### Lytis

Negausūs tenofoviro farmakokinetikos moters organizme duomenys nerodo jokio reikšmingo nuo lyties priklausančio poveikio.

### Etninė grupė

Farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

### Vaikų populiacija

*ŽIV-1*. Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos farmakokinetika buvo įvertinta 8 ŽIV-1 infekuotiems paaugliams pacientams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kurių kūno masė  $\geq 35$  kg. Vidutinis ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-24h}$  yra atitinkamai  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  ir  $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Tenofoviro ekspozicija, pasiekta paaugliams pacientams, kasdien vartojusiems 245 mg geriamo tenofoviro dizoproksilio, buvo tokia pati, kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

*Lėtinis hepatitis B*. Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos ekspozicija HBV infekuotiems paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kasdien vartojusiems 245 mg geriamojo tenofoviro dizoproksilio, buvo tokia pati, kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

Vaikams iki 12 metų amžiaus arba tiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tenofoviro dizoproksilio 245 mg tablečių farmakokinetikos tyrimai atlikti nebuvo.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Farmakokinetiniai tenofoviro duomenys buvo nustatyti skiriant vienkartinę tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozę 40-čiai ŽIV ir kartu HBV neinfekuotų suaugusių pacientų, sergančių įvairaus laipsnio inkstų sutrikimais. Sutrikimo laipsnis nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (CrCl) (normali inkstų funkcija CrCl > 80 ml/min.; lengvas inkstų funkcijos sutrikimas – CrCl = 50-79 ml/min.; vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas – CrCl = 30-49 ml/min.; sunkus inkstų funkcijos sutrikimas – CrCl = 10-29 ml/min.). Lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali, vidutinė (% CV) ekspozicija tenofovirui padidėjo nuo 2 185 (12 %) ng·h/ml asmenims, kurių CrCl > 80 ml/min., iki 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml ir 15 985 (45 %) ng·h/ml pacientams, kuriems yra atitinkamai lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Pagal dozavimo rekomendacijas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, vaistinio preparato skyrimas didesniais laiko intervalais gali sąlygoti didesnę maksimalią koncentraciją plazmoje ir mažesnę  $C_{min}$  pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Nėra žinoma, kokias kliniškes pasekmes tai gali turėti.

Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIN) ( $\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min.}$ ), kuriems reikalinga hemodializė, tarp dializių tenofoviro koncentracija žymiai padidėja po 48 valandų – vidutinis  $C_{\text{max}}$  būna  $1\,032 \text{ ng/ml}$ , vidutinis  $\text{AUC}_{0-48\text{h}} - 42\,857 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ .

245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės skyrimo laiko intervalą rekomenduojama koreguoti suaugusiems pacientams, kurių kreatinino klirensas  $< 50 \text{ ml/min.}$ , ir pacientams, jau sergantiems GSIN, kuriems reikalinga dializė (žr. 4.2 skyrių).

Tenofoviro farmakokinetika nehemodializuojamiems pacientams, kurių kreatinino klirensas  $< 10 \text{ ml/min.}$ , ir GSIN sergantiems pacientams, gydomiems peritonine ar kitos formos dialize, tirta nebuvo.

Tenofoviro farmakokinetika pacientams vaikams ir paaugliams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neištirta. Duomenų nėra, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo skirta ŽIV ir HBV neinfekuotiems suaugusiems pacientams su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, nustatyta pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi, dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims vidutinė (% CV) tenofoviro  $C_{\text{max}}$  buvo  $223 (34,8 \%) \text{ ng/ml}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty} - 2\,050 (50,8 \%) \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ , pacientams, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi,  $C_{\text{max}}$  buvo  $289 (46,0 \%) \text{ ng/ml}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty} - 2\,310 (43,5 \%) \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ , o pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu  $C_{\text{max}}$  buvo  $305 (24,8 \%) \text{ ng/ml}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty} - 2\,740 (44,0 \%) \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ .

#### Vidulastelinė farmakokinetika

Neproliferuojančiose žmogaus periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL) tenofoviro difosfato pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 50 valandų, o fitohemagliutininu stimuliuotose analogiškose ląstelėse – maždaug 10 valandų.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomalacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai  $\geq 5$  kartus viršijančiai vaikų ir paauglių ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po vaistinio preparato skyrimo po oda ( $\geq 40$  kartų viršijančiai ekspozicijai žmonėms). Pokyčiai, nustatyti tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis metu, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

Genotoksiškumo tyrimais nustatytas poveikis atliekant pelių limfomos tyrimą *in vitro*, neaiškus poveikis atliekant *Ames* testą su viena iš padermių ir silpnas poveikis atliekant UDS testą pirminiuose žiurkių hepatocituose. Tačiau poveikio nenustatyta atliekant *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

Atliekant geriamojo vaistinio preparato kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas tik nedidelis dvylikapirštės žarnos navikų išsivystymo dažnis, pelėms duodant ypač didelę dozę. Tikėtina, kad šie navikai žmogui nėra svarbūs.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokio poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimus, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviro dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Veiklioji medžiaga tenofoviro dizoproksilio fosfatas ir jos pagrindiniai transformacijos produktai išlieka aplinkoje.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Povidonas

Magnio stearatas

#### Plėvelė

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Triacetinas

Indigokarmino aliuminio dažai

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

Tinkamumo laikas po pirmojo atidarymo – 60 dienų.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileniniu vaikų sunkiai atidaromu dangteliu ir karščiu užlydyta plėvele (su aliuminio folija).

Buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių ir sausiklio silikagelio (talpyklėje).

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės:

Išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Buteliukas atidaromas vaikų sunkiai atidaromą dangtelį spaudžiant žemyn ir sukant prieš laikrodžio rodyklę.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Čekija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1127/001  
EU/1/16/1127/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. rugsėjo 15 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Rumunija

Winthrop Arzneimittel GmbH  
Brüningstraße 50  
65926 Frankfurt am Main  
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti Registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems gydytojams, ketinantiems skirti ir (arba) vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva suaugusiems pacientams ir (arba) pacientams vaikams ir paaugliams, bus pateiktas gydytojams skirtas informacinis rinkinys, į kurį įeina Preparato charakteristikų santrauka ir atitinkama toliau nurodyta informacinė brošiūra:

- informacinė brošiūra apie ŽIV ir inkstų ligas, įskaitant kreatinino klirenso logaritminę liniuotę;
- informacinė brošiūra apie HBV ir inkstų ligas, įskaitant kreatinino klirenso logaritminę liniuotę;



- informacinė brošiūra apie ŽIV sergančius vaikus ir paauglius;
- informacinė brošiūra apie HBV sergančius vaikus ir paauglius.

Informacinėse brošiūrose apie ŽIV, HBV ir inkstų ligas turi būti pateikiama ši pagrindinė informacija.

- Kad ŽIV ir HBV užkrėstiems pacientams yra padidėjusi inkstų ligos rizika, susijusi su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, įskaitant Tenofovir disoproxil Zentiva, vartojimu.
- Kad pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Tenofovir disoproxil Zentiva galima paskirti tik tuo atveju, jei gydymo galima naudoti viršija galimą riziką.
- Dozavimo intervalo koregavimo vartojant Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg plėvele dengtas tabletes svarba suaugusiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30-49 ml/min.
- Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.) ir kurie yra gydomi hemodializėmis, dozę tinkamai koreguoti vartojant šį vaistinį preparatą yra neįmanoma, kadangi nėra kitokio stiprumo tablečių, todėl tokiems pacientams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama. Jeigu alternatyvaus gydymo nėra, galima vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg plėvele dengtas tabletes ilgesniais dozavimo intervalais.
- Paros dozės koregavimas vartojant tinkamą tenofoviro dizoproksilio 33 mg/g granuliu preparatą (patikrinti prieinamumą) rekomenduojamas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.). Pacientams, kurie negali vartoti granuliu ir kuriems kito gydymo nėra, gali būti laikomasi ilgesnio dozavimo intervalo naudojant Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg plėvele dengtas tabletes.
- Kad reikia vengti skirti Tenofovir disoproxil Zentiva su nefrotoksiniiais vaistiniais preparatais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Jei Tenofovir disoproxil Zentiva yra būtina skirti kartu su nefrotoksiniiais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia atidžiai stebėti pagal rekomenduojamą grafiką.
- Kad prieš pradėdant gydymą Tenofovir disoproxil Zentiva reikia įvertinti pacientų pradinę inkstų funkciją.
- Reguliaraus inkstų funkcijos stebėjimo svarba gydymo Tenofovir disoproxil Zentiva metu.
- Rekomenduojamas inkstų funkcijos stebėjimo grafikas, atsižvelgiant į papildomų inkstų funkcijos sutrikimo buvimo ar nebuvimo rizikos veiksnius.
- Kad jeigu gydymo metu serumo fosfatų kiekis yra < 1,5 mg/dl ar kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min., vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją. Jeigu nustatomas kreatinino klirensas < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki < 1,0 mg/dl, reikia nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą Tenofovir disoproxil Zentiva. Nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą Tenofovir disoproxil Zentiva taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.
- Nurodymai dėl kreatinino klirenso logaritminės liniuotės naudojimo.

Informacinėse brošiūrose apie ŽIV ir HBV sergančius vaikus ir paauglius turi būti pateikiama ši pagrindinė informacija.

- Kad gydant pacientus vaikus ir paauglius rekomenduojama taikyti daugiapusį požiūrį.
- Kad ŽIV ir HBV užkrėstiems pacientams yra padidėjusi inkstų ligos rizika, susijusi su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, įskaitant Tenofovir disoproxil Zentiva, vartojimu.
- Kad Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama vartoti pacientams vaikams ir paaugliams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.
- Kad reikia vengti skirti Tenofovir disoproxil Zentiva su nefrotoksiniiais vaistiniais preparatais kartu arba jei jie buvo neseniai vartoti. Jei Tenofovir disoproxil Zentiva yra būtina skirti kartu su nefrotoksiniiais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia atidžiai stebėti pagal rekomenduojamą grafiką.
- Kad prieš pradėdant gydymą Tenofovir disoproxil Zentiva reikia įvertinti pacientų pradinę inkstų funkciją.
- Reguliaraus inkstų funkcijos stebėjimo svarba gydymo Tenofovir disoproxil Zentiva metu.

- Rekomenduojamas inkstų funkcijos stebėjimo grafikas, atsižvelgiant į papildomų inkstų funkcijos sutrikimo buvimo ar nebuvimo rizikos veiksnius.
- Jeigu patvirtinama, kad bet kurio tenofoviro dizoproksilio vartojančio paciento paauglio serume fosfatų kiekis yra <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), inkstų funkciją reikia ištirti pakartotinai vienos savaitės laikotarpyje.
- Jeigu nustatytas arba įtariamas inkstų sutrikimas, reikia pasitarti su nefrologu, kad būtų apsvaistytas gydymo Tenofovir disoproxil Zentiva sustabdymo reikalingumas. Be to, apsvaistyti gydymo Tenofovir disoproxil Zentiva sustabdymo reikalingumą reikia ir tuo atveju, jei yra progresuojantis inkstų funkcijos silpnėjimas ir nėra nustatyta kita tokio poveikio priežastis.
- Tenofovir disoproxil Zentiva gali sukelti KMT sumažėjimą. Su Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimu susijusių KMT pokyčių poveikis pacientų vaikų ir paauglių ilgalaikei kaulų būklei ir lūžių rizikai ateityje šiuo metu nėra žinomas.
- Kad jeigu nustatyti arba įtariami kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą patarimo.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS  
BUTELIUKO ETIKETĖ IR IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg plėvele dengtos tabletės  
Tenofovirum disoproxilum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fosfato pavidalu).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių  
90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Pirmą kartą atidarius suvartoti per 60 dienų. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Atidarymo data: [tik ant išorinės pakuotės]

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Čekija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1127/001 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tenofovir disoproksil Zentiva [tik ant išorinės pakuotės]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [tik ant išorinės pakuotės]

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: [tik ant išorinės pakuotės]  
SN: [tik ant išorinės pakuotės]  
NN: [tik ant išorinės pakuotės]

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg plėvele dengtos tabletės Tenofovirus dizoproksilis (*Tenofovirum disoproxilum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tenofovir disoproxil Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Kaip vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jeigu Tenofovir disoproxil Zentiva buvo skirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį į tai, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (šiuo atveju vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

#### 1. Kas yra Tenofovir disoproxil Zentiva ir kam jis vartojamas

Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtyje yra veiklioji medžiaga – tenofoviro dizoproksilis. Ši veiklioji medžiaga yra antiretrovirusinis ar antivirusinis vaistas, vartojamas gydyti ŽIV, HBV arba šias abi infekcijas. Tenofovirus yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, paprastai žinomas kaip NATI ir veikia trikdydamas normalią fermentų (ŽIV atveju – atvirkštinės transkriptazės, o hepatito B – DNR polimerazės), kurie yra būtini virusų dauginimuisi, veiklą. ŽIV infekcijai gydyti Tenofovir disoproxil Zentiva visuomet turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

**Tenofovir disoproxil Zentiva skirtas ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijai gydyti.**

Tabletės tinka:

- **suaugusiesiems;**
- **nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.

**Tenofovir disoproxil Zentiva skirtas lėtinio hepatito B, HBV infekcijos (hepatito B viruso) gydymui.** Tabletės tinka:

- **suaugusiesiems;**
- **nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams.**

Norint Tenofovir disoproxil Zentiva gydyti HBV infekciją, nebūtinai reikia būti užsikrėtusiems ŽIV.

**Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo.** Vartojant Tenofovir disoproxil Zentiva Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Be to, Jūs galite ŽIV ir HBV užkrėsti kitus žmones, todėl yra svarbu naudotis atsargumo priemonėmis, kad neužkrėstumėte kitų.



## 2. Kas žinotina prieš vartojant Tenofovir disoproxil Zentiva

### Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti negalima

- Jeigu yra alergija tenofovirui, tenofoviro dizoproksilio fosfatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu taip yra, **nedelsiant pasakykite gydytojui ir nevertokite Tenofovir disoproxil Zentiva.**

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva.

- **Rūpinkitės neužkrėsti kitų žmonių.** Vartodami šį vaistą Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių. Tenofovir disoproxil Zentiva nesumažina HBV perdavimo lytiniu būdu ar per kraują rizikos, todėl privalote ir toliau naudotis tinkamomis apsaugos priemonėmis, kad to išvengtumėte.
- **Jeigu sergate inkstų ligomis arba tyrimai rodo esant inkstų ligas, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.** Tenofovir disoproxil Zentiva negalima duoti paaugliams, sergantiems inkstų ligomis. Prieš pradėdamas gydymą gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai patikrinti. Gydymo metu Tenofovir disoproxil Zentiva gali pakenkti inkstams. Kad galėtumėte įvertinti inkstų veiklą, gydytojas gydymo laikotarpiu taip pat gali paskirti atlikti kraujo tyrimus. Jeigu esate suaugęs, gydytojas gali patarti tabletes vartoti rečiau. Nemažinkite paskirtos dozės, nebent taip liepė daryti gydytojas.

Tenofovir disoproxil Zentiva paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti inkstus (žr. Kiti vaistai ir Tenofovir disoproxil Zentiva). Jeigu tai neišvengiama, gydytojas stebės Jūsų inkstų veiklą vieną kartą per savaitę.

- **Poveikis kaulams.** Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems suaugusiems ŽIV infekuotiems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulinio audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, ilgalaikis arba trumpalaikis skausmas (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Poveikis kaulams (kuris kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių Galimas šalutinis poveikis).

- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnis sunkių ar net mirtinų kepenų komplikacijų pavojus. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai apsvarstys Jums geriausią gydymą. Jeigu Jūs sirgote kepenų liga ar lėtine hepatito B infekcija, gydytojas Jums gali atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų kepenų funkciją.
- **Saugokitės infekcijų.** Jeigu sergate pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir kitokia infekcija, Tenofovir disoproxil Zentiva gydymo pradžioje Jums gali išsivystyti infekcijos ar uždegimo simptomai ar paūmėti jau esamų infekcinių ligų simptomai. Šie simptomai gali rodyti, kad pagerėjusi Jūsų organizmo imuninė sistema kovoja su infekcija. Pradėjus gydymą Tenofovir disoproxil Zentiva stebėkite, ar neatsirado uždegimo arba infekcinės ligos simptomų. Jeigu Jūs pastebite uždegimo arba infekcijos požymius, **nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Pradėjus vartoti vaistą ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant

sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

- **Jeigu Jūs esate vyresnis nei 65 metų, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.** Tenofovir disoproxil Zentiva nebuvo tirtas su vyresniais nei 65 metų pacientais. Jeigu Jūs esate senyvas žmogus ir Jums paskirta Tenofovir disoproxil Zentiva, gydytojas Jus atidžiai stebės.

### Vaikams ir paaugliams

Tenofovir disoproxil Zentiva tinka:

- **ŽIV-1 infekuotiems paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg ir jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **HBV infekuotiems paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva netinka šioms grupėms:

- **Netinka ŽIV-1 neinfekuotiems vaikams** iki 12 metų amžiaus.
- **Netinka HBV neinfekuotiems vaikams** iki 12 metų amžiaus.

Informacija apie dozavimą pateikiama 3 skyriuje Kaip vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva.

### Kiti vaistai ir Tenofovir disoproxil Zentiva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Jeigu esate infekuoti ŽIV ir kartu HBV, pradėję vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva **nenustokite vartoti nei vieno Jūsų** gydytojo išrašyto ŽIV gydymui skirto vaisto.
- **Nevartokite Tenofovir disoproxil Zentiva**, jeigu jau vartojate kitų vaistų, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido. Nevartokite Tenofovir disoproxil Zentiva kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra adefoviro dipivoksilio (vaisto, vartojamo lėtinio hepatito B gydymui).
- **Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų, galinčių pakenkti inkstams.**

Tai yra:

- aminoglikozidai, pentamidinas arba vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti),
  - amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti),
  - foskarnetas, gancikloviras arba cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti),
  - interleukinas-2 (vėžiui gydyti),
  - adefoviro dipivoksilis (HBV gydyti),
  - takrolimuzas (imuninės sistemos supresijai sukelti),
  - nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų arba raumenų skausmui malšinti).
- **Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Tenofovir disoproxil Zentiva kartu su kitais antivirusiniais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo pastebėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukėlė mirtį, kartu vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarys, ar jis Jus gydys tenofoviro ir didanozino deriniais.
  - **Taip pat svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą** hepatito C infekcijai gydyti.

## **Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimas su maistu ir gėrimais**

**Tenofovir disoproxil Zentiva vartokite su maistu** (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Nėštumo laikotarpiu Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti negalima**, nebent gydytojas konkrečiu atveju nustatė kitaip. Klinikinių duomenų apie Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimą nėštumo laikotarpiu nepakanka, jis tokiu atveju paprastai neskiriamas, nebent tai absoliučiai būtina.
- **Stenkitės nepastoti**, kol esate gydoma Tenofovir disoproxil Zentiva. Jūs turite naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę apsisaugoti nuo nėštumo.
- **Jeigu esate nėščia** ar planuojate pastoti, klauskite gydytojo apie galimą naudą ir riziką, kurią Jums ir Jūsų vaikui gali sukelti Jūsų gydymas antiretrovirusiniais vaistais.
- **Jeigu Tenofovir disoproxil Zentiva vartojote** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.
- **Tenofovir disoproxil Zentiva gydomoms moterims negalima žindyti kūdikių.** Tai būtina dėl to, kad veiklioji šio vaisto medžiaga patenka į moters pieną.
- Jeigu Jūs esate ŽIV ar HBV infekuota moteris, nežindykite kūdikio, kad neperduotumėte viruso kūdikiui per pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tenofovir disoproxil Zentiva gali sukelti svaigulį. Jeigu vartojant Tenofovir disoproxil Zentiva Jums svaigsta galva, **negalima vairuoti, važiuoti dviračiu** ir valdyti jokių įrankių arba mechanizmų.

### **Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtyje yra laktozės monohidrato**

Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums sakė, kad netoleruojate tam tikrų cukrų, prieš vartodami šį vaistą, pasitarkite su gydytoju.

## **3. Kaip vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Rekomenduojama dozė yra:**

- **Suaugusiesiems: po 1 tabletę per parą su maistu** (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).
- **Paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg: po 1 tabletę per parą su maistu** (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).

Jeigu Jums ypač sunku nuryti, šaukšto galu galite atsargiai sutraiškyti tabletę. Miltelius sumaišykite su maždaug 100 ml (pusė stiklinės) vandens, apelsinų arba vynuogių sulčių ir nedelsdami išgerkite.

- **Visuomet vartokite gydytojo rekomenduotą vaisto dozę.** Taip užtikrinsite maksimalų vaisto veiksmingumą ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.

- **Jeigu Jūs esate suaugęs ir sergate inkstų liga**, gydytojas gali paskirti vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva rečiau.
- Jeigu esate infekuoti HBV, Jūsų gydytojas Jums gali pasiūlyti atlikti ŽIV testą ir pasitikrinti, ar nesate užsikrėtę šiomis abejomis infekcijomis.

Perskaitykite kitų antiretrovirusinių vaistų pakuotės lapelius, kuriuose nurodyta, kaip juos vartoti.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Tenofovir disoproxil Zentiva dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Tenofovir disoproxil Zentiva tablečių, padidėja galimų šio vaisto šalutinių poveikių pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių Galimas šalutinis poveikis). Pasitarkite su gydytoju arba kreipkitės į artimiausios liginės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

#### **Pamiršus pavartoti Tenofovir disoproxil Zentiva**

Svarbu nepamiršti nė vienos Tenofovir disoproxil Zentiva dozės.

Jeigu pamiršote pavartoti Tenofovir disoproxil Zentiva dozę, paskaičiuokite, kiek laiko praėjo nuo įprasto vartojimo laiko.

- **Jeigu praėjo mažiau kaip 12 valandų** nuo įprasto vartojimo laiko, suvartokite ją kiek galima greičiau, o sekančią vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų** nuo tada, kai turėjote ją vartoti, praleistosios dozės nebevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

**Jeigu išvėmėte 1 valandos laikotarpyje po Tenofovir disoproxil Zentiva išgėrimo**, išgerkite kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos tabletės gerti nereikia.

#### **Nustojus vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva**

Be Jūsų gydytojo žinios gydymo Tenofovir disoproxil Zentiva nutraukti negalima. Nutraukus gydymą Tenofovir disoproxil Zentiva gali sumažėti gydymo, kurį paskyrė gydytojas, veiksmingumas.

**Jeigu sergate hepatitu B arba ir ŽIV, ir hepatitu B kartu (koinfekcija)**, labai svarbu nenutraukti gydymo Tenofovir disoproxil Zentiva nepasitarus su gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Tenofovir disoproxil Zentiva, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes dėl to gali pablogėti Jūsų hepatitas.

- Pasitarkite su gydytoju prieš nutraukdami Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimą dėl bet kokios priežasties, ypač jeigu Jums pasireiškė koks nors šalutinis poveikis ar sergate kita liga.
- Nedelsiant pasakykite gydytojui apie naujus arba neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.
- Kreipkitės į gydytoją prieš vėl pradėdami vartoti Tenofovir disoproxil Zentiva tabletes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

**Laktacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) tai **retas** (pasireiškiantis mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti net mirtinas. Toliau išvardyti šalutinio poveikio požymiai galėtų būti laktacidozės simptomai:

- gilus, dažnas kvėpavimas;
- mieguistumas;
- pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas.

Jeigu manote, kad Jums gali būti **laktacidozė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

### **Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis**

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- **pilvo skausmas**, sukeltas kasos uždegimo;
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- inkstų uždegimas, **padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys**;
- **šlapimo pokyčiai** ir **nugaros skausmas**, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą;
- kaulų suminkštėjimas (lydimas **kaulų skausmų** ir kartais sukeliantis lūžius), kuris gali pasireikšti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo;
- **kepenų suriebėjimas**.

**Jeigu manote, kad Jums pasireiškė kuris nors iš šių sunkių šalutinių poveikių, apie tai pasakykite gydytojui.**

### **Pats dažniausias šalutinis poveikis**

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- viduriavimas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- svaigulys;
- bėrimas;
- silpnumo jausmas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje.

### **Kitas galimas šalutinis poveikis**

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **dažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- nuovargis;
- vidurių pūtimas;
- dujų kaupimasis žarnyne.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kepenų funkcijos sutrikimus.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą;
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje;
- kasos sutrikimus.

Raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio arba fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo;
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis**, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Tenofovir disoproxil Zentiva**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Po pirmojo atidarymo galima vartoti 60 dienų. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra tenofoviras. Kiekvienoje tabletėje yra tenofoviro dizoproksilio fosfato (atitinkančio 245 mg tenofoviro dizoproksilio).
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Tabletės šerdis: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmelozės natrio druska, povidonas, magnio stearatas.  
Plėvelė: laktozė monohidratas, hipromelozė, titano dioksidas, triacetinas, indigokarmino aliuminio dažai.

### **Tenofovir disoproxil Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg plėvele dengtos tabletės yra pailgos formos, šviesiai mėlynos spalvos plėvele dengtos tabletės, maždaug 17,2 x 8,2 mm skersmens.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės:

Išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių arba 3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Buteliukas atidaromas vaikų sunkiai atidaromą dangtelį spaudžiant žemyn ir sukant prieš laikrodžio rodyklę.

Kiekviename buteliuke yra sausiklio silikagelio, kurį reikia laikyti buteliuke, tai padeda apsaugoti tabletes. Sausiklis silikagelis yra atskiroje talpyklėje, jo nuryti negalima.

**Registruotojas**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Čekija

**Gamintojas**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Rumunija

arba

Winthrop Arzneimittel GmbH  
Brüningstraße 50  
65926 Frankfurt am Main  
Vokietija

Dėl bet kokios informacijos apie šį vaistą, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021.304.7597  
zentivaRO@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.